

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
6 février 2003 (06.02.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 03/010146 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :

**C07D 215/48**, 401/04, 241/44, A61K 31/50, C07D  
405/04, 401/06, 401/12 // (C07D 401/04, 215:00, 213:00)  
(C07D 401/04, 257:00, 215:00) (C07D 405/04, 307:00,  
215:00) (C07D 401/06, 215:00, 213:00)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR02/02594

(22) Date de dépôt international : 19 juillet 2002 (19.07.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :

0109730 20 juillet 2001 (20.07.2001) FR

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PI, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), brevet  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :  
**NEURO3D** [FR/TR]; 12, allée Nathan Katz, F-68100  
Mulhouse (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **SCHMITT,**  
**Martine** [FR/FR]; 19, rue Louis Apffel, F-67000 Stras-  
bourg (FR). **KLOTZ, Evelyne** [FR/FR]; 12, rue de la  
Bruche, F-67190 Mutzig (FR). **MACHER, Jean-Paul**  
[FR/FR]; 16, rue de l'Eglise, F-68500 Bergholtz-Zell (FR).  
**BOURGUIGNON, Jean-Jacques** [FR/FR]; 14, rue de  
Bruhly, F-67150 Hipsheim (FR).

(74) Mandataires : **BECKER, Philippe** etc.; Becker et Asso-  
ciés, 35, rue des Mathurins, F-75008 Paris (FR).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US  
seulement*

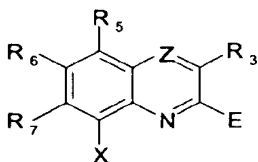
Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale*  
— *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues*

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.*

(54) Title: COMPOSITIONS DERIVED FROM QUINOLINE AND QUINOXALINE, PREPARATION AND USE THEREOF

(54) Titre : COMPOSES DERIVES DE QUINOLEINE ET QUINOXALINE, PREPARATION ET UTILISATIONS



(I)

(57) Abstract: The invention concerns compounds derived from quinoline and quinoxaline, their preparation and their uses, in particular in therapeutic treatments and vaccines or for developing active compounds. The inventive compounds are of general formula (I), and their pharmaceutically acceptable salts.

(57) Abrégé : La présente invention concerne des composés dérivés de quinoléine et de quinoxaline, leur préparation et leurs utilisations, notamment dans le domaine thérapeutique, vaccinal ou pour le développement de composés actifs. Les compo-  
sés de l'invention répondent généralement à la formule (I), et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

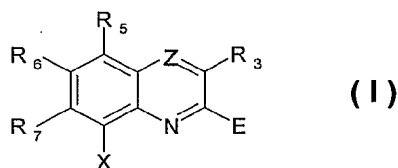


WO 03/010146 A1

## COMPOSES DERIVES DE QUINOLEINE ET QUINOXALINE, PREPARATION ET UTILISATIONS

La présente invention concerne des composés dérivés de quinoléine et de  
5 quinoxaline, leur préparation et leurs utilisations, notamment dans le domaine  
thérapeutique, vaccinal ou pour le développement de composés actifs.

La présente invention concerne notamment l'utilisation des composés de formule  
générale (I) :



10

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables pour le traitement de pathologies du  
système nerveux, les nouveaux dérivés de formule (I), leurs procédés de  
préparation et les compositions pharmaceutiques les contenant.

Le composé de formule (I) pour lequel E est COOH, Z est C-OH, R<sub>5</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub>  
15 sont des atomes d'hydrogène et X est OH (acide xanthurénique) est connu comme  
métabolite du tryptophane (Bioorg. Med. Chem. Letters, 1999, 17, 2607). Ce  
même composé présente une interaction avec le sérum albumine de bovin (Chem.  
Pharm. Bull., 1980, 28, 10, 2960-2966) et est utile dans le traitement des  
dermatoses (Farmaco Ed 1981, 36, 7, 557-564).

20 D'autres composés de formule (I) pour lesquels Z est C-OH, R<sub>3</sub> est hydrogène et E  
est COOH, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ou COOCH<sub>3</sub> sont mentionnés dans DE 2130408 pour le  
traitement de l'asthme, de l'urticaire et des maladies autoimmunes.

Les composés de formule (I) pour lesquels E est COOH, Z est CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est  
hydrogène, méthoxy ou p-chlorophényle, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>7</sub> sont des atomes  
25 d'hydrogène, R<sub>6</sub> et X sont des atomes de chlore ou bien E est CHO, Z est CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>

est hydrogène, R<sub>8</sub> est chloro, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont hydrogène sont décrits dans J. Med. Chem., 1972, 15, 490-493 pour le traitement de la malaria.

Les composés de formule (I) pour lesquels E est COOH ou COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, Z est CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est OH, R<sub>7</sub> est chloro, R<sub>8</sub> est méthyle, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont hydrogène sont décrits  
5 dans WO94/17042 comme anticonvulsivants et inhibiteurs du site glycine du récepteur NMDA.

Les composés de formule (I) pour lesquels E est CHO, CH<sub>2</sub>OH ou COOH, Z est CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est hydrogène, R<sub>3</sub> et R<sub>6</sub> sont hydrogène, R<sub>5</sub> et R<sub>7</sub> sont chloro et R<sub>8</sub> est benzyloxy sont décrits dans US3682927 comme antiseptiques et antifongiques.

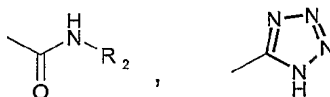
- 10 La présente invention découle de la mise en évidence de propriétés biologiques et thérapeutiques particulièrement avantageuses de composés de formule (I). La présente invention découle notamment de la mise en évidence que des composés modulant l'activité de l'acide xanthurénique peuvent être utilisés pour le traitement de désordres du système nerveux, notamment central. L'invention  
15 découle plus particulièrement de la synthèse, la mise au point et la caractérisation de composés modulant l'activité de l'acide xanthurénique, utilisables pour la modulation de la neurotransmission, notamment dopaminergique. De tels composés sont utilisables notamment pour le traitement de pathologies du système nerveux central telles que des désordres mentaux, neurologiques ou traumatiques.
- 20 Les composés sont tout particulièrement destinés au traitement de l'anxiété, de la dépression, la dépression bipolaire, le syndrome ADH, la fibromyalgie, des troubles de la mémoire ou des interactions sociales, comme sédatif ou hypnotique, des troubles du sommeil ou de la vigilance, pour le traitement de pathologies neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson, d'Alzheimer ou l'ALS, de  
25 la schizophrénie, de l'épilepsie, de la dépendance à certaines drogues, notamment opiacées, ou de la douleur. Les composés sont également utilisables pour le traitement de l'obésité.

Dans le contexte de l'invention, le terme « traitement » désigne le traitement préventif, curatif, palliatif, ainsi que la prise en charge des patients (réduction de la souffrance, amélioration de la durée de vie, amélioration de la qualité de vie, ralentissement de la progression de la maladie), etc. Le traitement peut en outre  
 5 être réalisé en combinaison avec d'autres agents ou traitements, notamment adressant les événements tardifs de la pathologie ou d'autres principes actifs.

L'invention réside donc dans l'utilisation de composés de formule générale (I) telle que décrite ci-dessus pour la préparation d'une composition pharmaceutique  
 10 destinée au traitement de pathologies du système nerveux.

Dans la formule générale (I)

- E est un radical  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}_1$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOR}_1$  ou un groupement choisi parmi les suivants :



15 -  $\text{R}_1$  représente (i) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle ou (ii) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$ aryl $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alkyle;

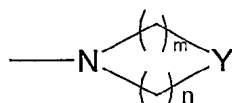
-  $\text{R}_2$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle, (iii) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryle, (iv) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$ aryl $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alkyle, (v) un radical hydroxyle;

20 -  $\text{R}_3$  est (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un radical hydroxyle, (iv) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle, (v) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryle, (vi) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$ aryl $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alkyle ou (vii) un radical  $(\text{C}_3\text{-C}_{17})$  hétéroaryle;

- Z est (i) un atome d'azote ou (ii) un radical  $\text{CR}_4$ ;



- $R_4$  représente (a) un atome d'hydrogène, (b) un radical ( $C_1-C_{12}$ ) alkyle, (c) un radical ( $C_2-C_{12}$ ) alcyn-1-yle, (d) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) aryle, (e) un radical ( $C_6-C_{18}$ )aryl( $C_1-C_{12}$ ) alkyle, (f) un radical  $OR_8$ , (g) un radical  $NR_9R_{9'}$ , (h) un radical ( $C_1-C_{17}$ ) hétéroaryle ou (i) un radical ( $C_2-C_{12}$ ) alcèn-1-yle;
- 5 -  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  représentent indépendamment l'un de l'autre (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un radical ( $C_1-C_{12}$ ) alkyle, (iv) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) aryle, (v) un radical ( $C_6-C_{18}$ )aryl( $C_1-C_{12}$ )alkyle, (vi) un radical  $NR_9R_{9'}$ , (vii) un radical  $COR_{10}$ , (viii) un radical ( $C_2-C_{12}$ ) alcèn-1-yle, (ix) un radical ( $C_2-C_{12}$ ) alcyn-1-yle, (x) un radical ( $C_1-C_{17}$ ) hétéroaryle, (xi) un radical
- 10 ( $C_3-C_{17}$ )hétéroaryl( $C_1-C_{12}$ )alkyle, (xii) un radical cyano ou (xiii) un radical nitro;
- $R_8$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical ( $C_1-C_{12}$ ) alkyle, (iii) un radical ( $C_6-C_{18}$ )aryl( $C_1-C_{12}$ )alkyle;
- $R_9$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical ( $C_1-C_{12}$ ) alkyle, (iii) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) aryle, (iv) un radical ( $C_6-C_{18}$ )aryl( $C_1-C_{12}$ )alkyle, (v) un radical
- 15 acyle, (vi) un radical tert-butyloxycarbonyle, (vii) un radical ( $C_1-C_{17}$ ) hétéroaryle ou (viii) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) arylsulfonyle ou ( $C_1-C_{12}$ ) alkylsulfonyle;
- $R_{9'}$  qui peut être identique ou différent de  $R_9$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical ( $C_1-C_{12}$ ) alkyle, (iii) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) aryle, (iv) un radical ( $C_6-C_{18}$ )aryl( $C_1-C_{12}$ )alkyle, (v) un radical acyle, (vi) un radical tert-
- 20 butyloxycarbonyle, (vii) un radical ( $C_1-C_{17}$ ) hétéroaryle ou (viii) un radical ( $C_6-C_{18}$ ) arylsulfonyle ou ( $C_1-C_{12}$ ) alkylsulfonyle;
- $NR_9R_{9'}$  peut représenter également un radical cyclohétéroalkyle de type :



avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

25  $m = 2$  ou  $3$  et

Y représente un radical CH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, ou NR<sub>11</sub> ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

5 - R<sub>10</sub> représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle ou (iii) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle ou (iv) un radical NHR<sub>2</sub>;

10 - R<sub>11</sub> représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (iii) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (iv) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle, (v) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>) hétéroaryle, (vi) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>)hétéroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ou (vii) un radical COR<sub>10</sub>;

10

15 - X est (i) un atome d'halogène, (ii) un radical OR<sub>8</sub>, (iii) un radical NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, (iv) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (v) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle, (vi) (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (vii) un radical (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alcén-1-yle, (viii) un radical (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alcyn-1-yle (ix) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>) hétéroaryle, (x) un radical COR<sub>10</sub>, (xi) un radical cyano ou (xii) un radical nitro.

Les composés de formule (I) qui contiennent un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques peuvent se présenter sous leurs formes racémiques, énantiomères et diastéréoisomères. Ces formes font également partie de l'invention.

20 Les composés de formule (I) pour lesquels Z est CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est OR<sub>8</sub> et R<sub>8</sub> est hydrogène peuvent également se présenter sous forme tautomère. Ces tautomères font partie de l'invention.

L'invention réside également dans l'utilisation de composés de formule générale (I) telle que décrite ci-dessus pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à la modulation de l'activité de l'acide xanthurénique.

25 L'invention réside également dans l'utilisation de composés de formule générale (I) telle que décrite ci-dessus pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à la modulation de la neurotransmission dopaminergique.

Comme il sera montré dans les exemples, les composés de l'invention possèdent la capacité d'antagoniser la liaison du XA sur son récepteur, ou, au contraire, de mimer cette liaison (agoniste). En outre, certains composés de l'invention constituent des modulateurs allostériques du XA, c'est-à-dire sont capables d'améliorer la liaison du XA à ses récepteurs.

L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques, des composés de formule (I) et des méthodes de traitement utilisant ceux-ci.

L'acide xanthurénique (XA) est de préférence exclu de la présente invention. On préfère utiliser les dérivés de l'acide xanthurénique et en particulier des composés de formule (I) dans laquelle au moins un des groupes  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  est différent de l'atome d'hydrogène et avantageusement avec X représente un radical hydroxyle et Z représente COH.

Dans le cadre de l'invention, les groupes décrits possèdent préférentiellement la définition suivante :

Les radicaux « alcén-1-yle » sont préférentiellement des radicaux hydrocarbonés en chaîne droite ou ramifiée ayant 2 à 12 atomes de carbone et comportant une double-liaison en position -1. Ils comportent préférentiellement de 2 à 6 atomes de carbone. Ces radicaux sont non substitués ou peuvent être substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis de préférence parmi les radicaux  $OR_8$ , aryle,  $NR_9R_9'$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  et  $R_9'$  ayant les mêmes significations que ci-dessus.

Les radicaux « alcyn-1-yle » sont des radicaux hydrocarbonés en chaîne droite ou ramifiée ayant 2 à 12 atomes de carbone et comportant une triple-liaison en position 1. Ils comportent préférentiellement de 2 à 6 atomes de carbone. Ces radicaux sont non substitués ou peuvent être substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis de préférence parmi les radicaux  $OR_8$ , aryle,  $NR_9R_9'$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  et  $R_9'$  ayant les mêmes significations que ci-dessus.

Les radicaux « alkyle » désignent des radicaux hydrocarbonés en chaîne droite ou ramifiée ayant de 1 à 12 atomes de carbone tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, pentyle, néopentyle, n-hexyle, n-décyle, n-dodécyle etc. Les radicaux en C1-C4 sont préférés. Les radicaux alkyle sont non  
5 substitués ou peuvent être substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis de préférence parmi les radicaux aryle,  $OR_8$ ,  $-NR_9R_9'$ ,  $CONHR_2$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  et  $R_9'$  ayant les mêmes significations que ci-dessus. Dans le cas où  $R_4$  représente un radical alkyle substitué, les substituants sont choisis de préférence parmi les radicaux aryle,  $OR_8$ ,  $-NR_9R_9'$ ,  $CONHR_2$ ,  $R_9$  et  $R_9'$  ayant les mêmes  
10 significations que ci-dessus et  $R_8$  représente (ii) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle ou (iii) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle.

Les radicaux « alcoxy » correspondent aux radicaux alkyle définis ci-dessus, reliés au reste de la molécule par l'intermédiaire d'une liaison -O- (éther). On préfère tout particulièrement les radicaux méthoxy ou benzyloxy.

15 Les radicaux « aryle » sont des systèmes hydrocarbonés aromatiques mono-, bi- ou tri-cycliques, préférentiellement des systèmes hydrocarbonés aromatiques mono- ou bi-cycliques ayant de 6 à 18 atomes de carbone, encore plus préférentiellement 6 atomes de carbone. On peut citer par exemple les radicaux phényle, naphthyle et bi-phényle. Les radicaux aryle peuvent être éventuellement  
20 substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis de préférence parmi les atomes d'halogène et les radicaux (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle et (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alcoxy, un groupe cyano, un radical  $CONHR_2$  ou  $NR_9R_9'$ .

Les radicaux « acyle » correspondent aux radicaux alkyle ou aryle définis ci-dessus, reliés au reste de la molécule par l'intermédiaire d'une liaison -CO-  
25 (carbonyle). Autrement dit les radicaux acyle sont des radicaux -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle ou -CO-(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle. On peut citer par exemple les radicaux acétyle et benzoyle.

Les radicaux « arylsulfonyle » et « alkylsulfonyle » sont des radicaux aryle ou aryle reliés au reste de la molécule par l'intermédiaire d'une liaison  $\text{SO}_2$ . Parmi ces radicaux on peut citer par exemple le radical p-tolylsulfonyle.

Les radicaux « hétéroaryle » désignent des radicaux aryle dont 1 à 4 atomes de carbone sont remplacés par des hétéroatomes choisis parmi N, O, S et comportant 1 à 17 atomes de carbone et notamment de 1 à 10 atomes de carbone. Parmi ceux-ci, on peut citer les groupes pyridyle, thiényl, benzothiényl, benzofuryl, pyrimidinyle, pyridazinyl, isoquinoléinyle, thiazolyle, furyl, pyranyle, pyrrolyl, 2H-pyrrolyl, imidazolyle, benzimidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, isoxazolyle, indolyle et tétrazolyle. Ceux-ci peuvent être éventuellement substitués par des atomes d'halogène ou des radicaux ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ) alkyle ou ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ) alcoxy.

Le terme « arylalkyle » désigne un radical alkyle substitué par un radical aryle. A titre d'exemples de radicaux arylalkyle on peut citer les radicaux benzyle, phénéthyle et phénéthylpropyle.

Le terme « hétéroarylalkyle » désigne un radical alkyle substitué par un radical hétéroaryle. A titre d'exemples de radicaux hétéroarylalkyle on peut citer les radicaux 2-pyridinyléthyl, 3-pyridinyléthyl.

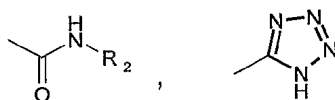
Les radicaux « cyclohétéroalkyle » désignent donc des cycles azotés de 4 à 7 atomes de carbones contenant un atome d'azote et dont un atome de carbone peut être remplacé par un hétéroatome choisi parmi O, S,  $\text{SO}_2$  ou  $\text{NR}_{11}$ . Dans le cas où l'hétéroatome est  $\text{NR}_{11}$ , il peut être substitué ou non. A titre d'exemple de radicaux cyclohétéroalkyle, on peut citer les radicaux morpholino, thiomorpholino, pipéridin-1-yle, pipérazin-1-yle, 4-méthyl-pipérazin-1-yle, 4-(2-pyrimidine)-pipérazin-1-yle et 4-phényl-pipérazin-1-yle.

Par « halogène », on entend un atome de fluore, de chlore, de brome ou d'iode. Dans le cas où X représente un atome d'halogène, on préfère l'atome de brome.

Dans la formule générale (I) ci-dessus, on préfère les composés dans lesquels :

- E est un radical  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}_1$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOR}_1$  ou un groupement choisi parmi les suivants :

5



et/ou

-  $\text{R}_1$  représente un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle ou  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$ aryl $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alkyle; et/ou

-  $\text{R}_2$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle, (iii) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryle, (iv) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$ aryl $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alkyle ou (v) un radical hydroxyle; et/ou

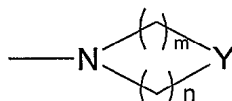
10

-  $\text{R}_3$  est (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un hydroxyle, (iv) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle, (vi) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryl $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle; et/ou

- Z est (i) un atome d'azote ou (ii) un radical  $\text{CR}_4$ ; et/ou

-  $\text{R}_4$  représente (a) un atome d'hydrogène, (b) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle, (c) un radical  $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$  alcyn-1-yle, (d) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryle, (e) un radical  $\text{OR}_8$  dans lequel  $\text{R}_8$  représente hydrogène, (f) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{17})$  hétéroaryle ou (g) un radical  $\text{NR}_9\text{R}_9$ , dans lequel  $\text{R}_9$  représente hydrogène, acyle ou  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  arylsulfonyle et  $\text{R}_9$  représente hydrogène, acyle ou  $\text{NR}_9\text{R}_9$ , représente un radical cyclohétéroalkyle de type :

15



20

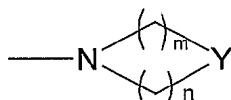
avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

$m = 2$  ou  $3$  et

Y représente un radical  $\text{CH}_2$ ,  $\text{SO}_2$ , ou  $\text{NR}_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

et/ou

- 5 -  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  représentent indépendamment l'un de l'autre (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle, (iv) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryle, (v) un radical  $\text{NR}_9\text{R}_{9'}$  dans lequel  $\text{R}_9$  représente hydrogène, et  $\text{R}_{9'}$  représente hydrogène, acyle ou  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  arylsulfonyle ou  $\text{NR}_9\text{R}_{9'}$  représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



10

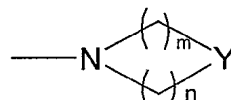
avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

$m = 2$  ou  $3$  et

Y représente un radical  $\text{CH}_2$ ,  $\text{SO}_2$ , ou  $\text{NR}_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

- 15 (vi) un radical  $\text{COR}_{10}$  dans lequel  $\text{R}_{10}$  représente hydrogène, (vii) un radical  $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$  alcén-1-yle, (viii) un radical  $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$  alcyn-1-yle, (ix) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{17})$  hétéroaryle, (x) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})\text{aryl}(\text{C}_1\text{-C}_{12})\text{alkyle}$ , (xi) un radical cyano; et/ou

- 20 - X est (i) un atome d'halogène, (ii) un radical  $\text{OR}_8$  dans lequel  $\text{R}_8$  est un atome d'hydrogène, un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle ou  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})\text{aryl}(\text{C}_1\text{-C}_{12})\text{alkyle}$ , (iii) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})\text{aryle}(\text{C}_1\text{-C}_{12})\text{alkyle}$ , (iv) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})\text{aryle}$ , (v) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{17})$  hétéroaryle, (vi) un radical  $\text{NR}_9\text{R}_{9'}$  dans lequel  $\text{R}_9$  est hydrogène,  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})\text{aryl}(\text{C}_1\text{-C}_{12})\text{alkyle}$  ou acyle ou  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkylsulfonyle et  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})\text{arylsulfonyle}$  et  $\text{R}_{9'}$  représente hydrogène, acyle ou  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})\text{arylsulfonyle}$  ou
- 25  $\text{NR}_9\text{R}_{9'}$  qui représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

m = 2 ou 3 et

Y représente un radical CH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, ou NR<sub>11</sub> ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

- R<sub>11</sub> représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (iii) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (iv) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle, (v) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>) hétéroaryle, (vi) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>)hétéroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ou (vii) un radical COR<sub>10</sub>;

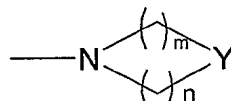
et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Une famille préférée de composés est celle dans laquelle R<sub>1</sub> est un radical alkyle non substitué ou benzyle, de préférence lorsque E représente un radical COOR<sub>1</sub>.

Une autre famille préférée est celle dans laquelle E représente un radical CONHR<sub>2</sub> avec R<sub>2</sub> est un radical hydroxyle.

Une autre famille préférée est celle dans laquelle R<sub>3</sub> est (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle non substitué ou substitué par amino ou alkylamino, ou (iii) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle.

Une autre famille préférée est celle dans laquelle Z est (i) un atome d'azote ou (ii) un radical CR<sub>4</sub> dans lequel R<sub>4</sub> représente (a) un atome d'hydrogène, (b) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle non substitué ou substitué par phényle ou NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, avec R<sub>9</sub> hydrogène ou tert-butyloxycarbonyl et R<sub>9</sub>, hydrogène, ou encore par NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, qui représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



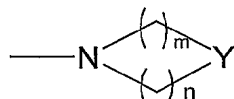
avec n = 2 ou 3,

m = 2 ou 3 et

Y représente un radical CH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, ou NR<sub>11</sub> ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,



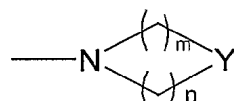
(c) un radical (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alcyn-1-yle non substitué ou substitué par phényle, hydroxyle, benzyloxy ou NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, avec R<sub>9</sub> représente tert-butyloxycarbonyle et R<sub>9</sub>, hydrogène, ou NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



5 avec n = 2 ou 3,  
m = 2 ou 3 et

Y représente un radical CH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, ou NR<sub>11</sub> ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

(d) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle non substitué ou substitué par halogène, (e) un radical  
10 OR<sub>8</sub> dans lequel R<sub>8</sub> représente hydrogène, (f) un radical NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, dans lequel R<sub>9</sub> représente hydrogène ou tosyle et R<sub>9</sub>, hydrogène ou encore un groupe NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, qui représente un radical cyclohétéroalkyle de type :

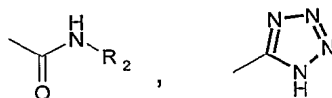


avec n = 2 ou 3,  
15 m = 2 ou 3 et

Y représente un radical CH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, ou NR<sub>11</sub> ou encore un atome d'oxygène ou de soufre.

Encore plus préférée est l'utilisation pour le traitement de pathologies du système  
20 nerveux des composés de formule (I) dans laquelle

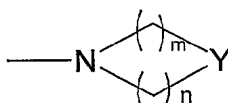
- E est un radical COOH, COOR<sub>1</sub>, CHO, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOR<sub>1</sub> ou un groupement choisi parmi les suivants :



- R<sub>1</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle non substitué ou benzyle; ou

- R<sub>2</sub> représente un radical hydroxyle; et/ou

- Z est (i) un atome d'azote ou (ii) un radical CR<sub>4</sub> dans lequel R<sub>4</sub> représente (a) un  
 5 atome d'hydrogène, (b) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle non substitué ou substitué par  
 phényle, hydroxyle ou par NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, avec R<sub>9</sub> hydrogène ou tert-butyloxycarbonyl et  
 R<sub>9</sub> hydrogène ou encore par NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, qui représente un radical cyclohétéroalkyle  
 de type :

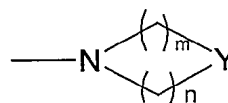


10 avec n = 2 ou 3,

m = 2 ou 3 et

Y représente un radical CH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, ou NR<sub>11</sub> ou encore un atome d'oxygène ou de  
 soufre,

(c) un radical (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alcyn-1-yle non substitué ou substitué par phényle,  
 15 hydroxyle, benzyloxy ou par NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, avec R<sub>9</sub> représente tert-butyloxycarbonyl et  
 R<sub>9</sub> hydrogène, ou encore par NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, qui représente un radical cyclohétéroalkyle  
 de type :

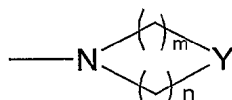


avec n = 2 ou 3,

20 m = 2 ou 3 et

Y représente un radical CH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, ou NR<sub>11</sub> ou encore un atome d'oxygène ou de  
 soufre,

(d) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle non substitué ou substitué par halogène, (e) un radical OR<sub>8</sub> dans lequel R<sub>8</sub> représente hydrogène, (f) un radical NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, dans lequel R<sub>9</sub> représente hydrogène ou tosyle et R<sub>9</sub>, hydrogène; ou un radical NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, qui représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



5

avec n = 2 ou 3,

m = 2 ou 3 et

Y représente un radical CH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, ou NR<sub>11</sub> ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

10

- R<sub>3</sub> est (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un hydroxyle, (iv) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle non substitué ou substitué par amino, alkylamino, (v) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle;

15

- R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle non substitué ou substitué par hydroxyle, phényle ou NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, avec R<sub>9</sub> hydrogène ou tert-butyloxycarbonyle et R<sub>9</sub>, hydrogène, (iv) un radical phényle non substitué ou substitué par halogène, alcoxy, alkyle, (v) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryl (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (vi) un radical NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, dans lequel R<sub>9</sub> représente hydrogène et R<sub>9</sub>, hydrogène, (vii) un radical COR<sub>10</sub> dans lequel R<sub>10</sub> représente hydrogène, (viii) un radical (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alcèn-1-yle non substitué, (ix) un radical (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alcyn-1-yle non substitué ou substitué par phényle, NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, avec R<sub>9</sub> hydrogène ou tert-butyloxycarbonyle et R<sub>9</sub>, hydrogène, OR<sub>8</sub> avec R<sub>8</sub> est hydrogène ou tert-butoxycarbonyle, (x) un radical pyridyle;

20

- X est (i) un atome d'halogène, (ii) un radical OR<sub>8</sub> dans lequel R<sub>8</sub> est hydrogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle ou benzyle, (iii) un radical NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, dans lequel R<sub>9</sub> est hydrogène, acétyle ou benzoyle et R<sub>9</sub>, hydrogène, acétyle ou benzoyle, ou (iv) phényle.

25

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

De façon encore plus préférentielle, dans les composés de formule (I) et les sous familles définies ci-dessus, Z est un radical CR<sub>4</sub>.

Selon une autre variante de l'invention, dans les composés de formule (I) et les sous familles définies ci-dessus, Z représente CR<sub>4</sub> avec R<sub>4</sub> un radical hydroxyle, X représente un atome d'halogène, de préférence le brome, et en particulier au moins un des groupes R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> est différent de l'atome d'hydrogène, avantageusement avec R<sub>5</sub> et R<sub>7</sub> ne représentant pas un atome d'halogène.

Selon encore une autre variante de l'invention, dans les composés de formule (I) et les sous familles définies ci-dessus, Z représente CR<sub>4</sub> avec R<sub>4</sub> un radical hydroxyle, X représente un radical hydroxyle et avantageusement au moins un des groupes R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> est différent de l'atome d'hydrogène.

Parmi les composés de formule (I), on utilise, de préférence, les composés suivants :

- 15 4-Hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8-Dihydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-5-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-5-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 20 4-Hydroxy-5-(1-hydroxy-éthyl)-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8-Dihydroxy-5-hydroxyméthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-5,7-dichloro-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-6-iodo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 25 4-Hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-6-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8-Dihydroxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 4-Hydroxy-6-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-6-formyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-6-amino-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5 4-Hydroxy-5-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-6-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
10 Acide 4,8-dihydroxy-5-méthyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-5-hydroxyméthyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-5,7-dichloro-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-iodo-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
15 Acide 4,8-dihydroxy-6-méthyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-formyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4-hydroxy-5-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4-hydroxy-6-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylique  
20 Acide 4-hydroxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-hydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-benzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-hydroxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
25 Acide 3-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-amino-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-méthoxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
8-Benzyloxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
30 8-Méthoxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 8-Benzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
8-Méthoxy-3-méthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Chloro-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5 8-Méthoxy-4-méthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Méthoxy-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Méthoxy-4-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-4-méthyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-hydroxy-4-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
10 Acide 8-hydroxy-4-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-4-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
15 8 Hydroxy-4-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Hydroxy-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Hydroxy-4-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-4-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylique  
20 Acide 8-hydroxy-4-(3-amino-propyl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-hydroxy-4-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Amino-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
25 Acide 8-hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylique  
4-Amino-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Diamino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 4-amino-8-hydroxy-quinoléine 2-carboxylique  
Acide 4,8-diamino -quinoléine 2-carboxylique  
30 4-Hydroxy-8-benzyloxyl-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 4,8-Dihydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-8-méthoxy-5-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-6-phényl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de  
5 méthyle  
4,8-Dihydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de  
méthyle  
4,8-Dihydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
10 4-Hydroxy-6-(4-chloro-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-6-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de  
méthyle  
4,8-Dihydroxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
15 8-Benzyloxy-4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-8-méthoxy-6-propényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-8-méthoxy-6-propyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
20 8-Méthoxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 4,8-dihydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-5-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-quinoléine-2-carboxylique  
25 Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-(4-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-(3,4-dichlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-propyl-quinoléine-2-carboxylique  
30 Acide 4-hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylique

- Acide 8-hydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylique
- 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-(hept-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-6-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-
- 5 2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-6-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-heptyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 4,8-Dihydroxy-6-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8-Dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 4,8-dihydroxy-6-phénéthyl-quinoléine carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-heptyl-quinoléine-2-carboxylique
- 15 Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-amino-propyl)quinoléine-2- carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2- carboxylique
- 8-Benzyloxy-6-benzyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8 Dihydroxy-6-benzyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 4,8-dihydroxy-6-benzyl-quinoléine-2-carboxylique
- 20 6-(Benzylamino-méthyl)-4-hydroxy-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 4,8-dihydroxy -6-(benzylamino-méthyl)-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-acétylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-pivaloylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 25 Acide 8-benzoylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 8-Benzylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 8-benzylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique hydroxyamide
- Acide 4,8 dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique hydroxyamide
- 30 8-Méthoxy-2-(2H-tétrazol-1-yl)-quinoléine



- 8-Hydroxy-2-(2H-tétrazol-1-yl)-quinoléine  
8-Benzyloxy-quinoxazoline-2-carbaldéhyde  
8-Hydroxy-quinoxazoline-2-carbaldéhyde  
(8-Benzyloxy-quinoxazolin-2-yl)-méthanol  
5 (8-Hydroxy-quinoxazolin-2-yl)-méthanol  
8-Méthoxy-3-méthylaminométhyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-3-méthylaminométhyl-quinoléine-2-carboxylique  
3-Benzyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 3-benzyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylique  
10 4-Hydroxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-5,7-dichloro-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-7-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-Bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylate d'éthyle  
15 [8-(hydroxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1*H*)-ylilène]acétate d'éthyle  
5,7-Dichloro-4,8-dihydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3-Bromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3,7-Dibromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-bromo-4-hydroxy-6-isopropyl-quinoléine-2-carboxylique  
20 Acide 8-benzyloxy-6-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-Benzyloxy-7-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-benzyloxy-3-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide [8-(hydroxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1*H*)-yl]acétique  
Acide 6-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
25 Acide 8-cyano-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-cyano-4-hydroxy-6-phénényl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 3-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-cyano-4-hydroxy-3-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-cyano-6-éthyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
30 4-Benzyl-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle

- 4,8-Dibenzyloxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 3-Bromo-4,8-dibenzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 6-Bromo-8-cyano-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 5 3-bromo-4-benzyloxy-8-cyano-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 8-Benzyloxy-6-(furo-2-yl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4,8-Dibenzyloxy-6-(2-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-6-(3-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 10 4,8-Dibenzyloxy-6-(2-méthoxyphényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 8-Cyano-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-Benzyloxy-8-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de  
 15 benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-7-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de  
 benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-7-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4-Benzyloxy-8-cyano-6-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 20 4-Benzyloxy-8-cyano-3-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 8-Cyano-4-hydroxy-6-[(triméthylsilyl)éthynyl]-quinoléine-2-carboxylate de  
 méthyle  
 Acide 8-hexyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique  
 25 Acide 4,8-dihydroxy-7-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique  
 8-Cyano-4-hydroxy-6-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Cyano-6-éthyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 Acide 4,8-dihydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylique

- Acide 4-hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-(2-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
5 Acide 4,8-dihydroxy-6-(2-méthoxyphényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate de l'acide 4,8-dihydroxy-4-pipéridin-2-yl-quinoléine-2-carboxylique  
8-Hexyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium  
4,8-Dihydroxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylate de sodium  
10 4,8-Dihydroxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylate de sodium  
8-Benzoyloxy-3-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzoyloxy-3,7-dibromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3-Bromo-8-cyano-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-8-(2H-tétrazol-5-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
15 8-(Benzoyloxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylate d'éthyle  
[8-(Benzoyloxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1*H*)-ylilène]acétate d'éthyle  
4,8-Dibenzoyloxy-6-pipéridin-2-yl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
8-Cyano-6-éthynyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
20 6-benzoyloxy-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-chloro-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-fluoro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
25 8-carboxamide-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 3-(3'-*N-tert*-butoxycarbonyl-propyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
carboxylique  
Acide 3-(3-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
30 Acide 3-éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique

- 5-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 5-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 5-(3'-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 5-hydroxypropyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 5-(*N*-pipéridinyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 5-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-hydroxy-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 6-(3'-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-(3'-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-(3'-pyridinyl)éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-(5'-cyanopentyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 15 6-cyano-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 Chlorhydrate d'acide 6-*N*-(*N*-méthylpipérazinyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 6-*N*-pipéridinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 20 Acide 7-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Chlorhydrate de l'acide 4-(*N*-méthylamino)-8-amino-quinoléine-2-carboxylique  
 8-diméthylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 Acide 3-(*N*-morpholinométhyl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 3-(*N*-pyrolidinométhyl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 25 4-(*N*-méthylamino)-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 Acide 6-hydroxy-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 6-chloro-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 6-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 6-(3'-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 30 Acide 6-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique

- Acide 8-fluoro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 8-carboxamide-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate  
 Acide 3-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate  
 5 Acide 5-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 6-(5'-cyanopentyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 6-cyano-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 6-*N*-(*N*-méthylpipérazinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique  
 10 Acide 8-diméthylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 5-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 7-bromo-4,8-dibenzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-(*N*-méthyl-toluène-4-sulfonamino)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 15 8-diméthylamino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 7-phényl-8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 5-phényl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 3-triméthylsilyléthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 3-phényléthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 20 3-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de  
 benzyle  
 3-(3'-*N*-(*ter*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 carboxylate de benzyle  
 5-phényléthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 25 5-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de  
 méthyle  
 5-(3'-*N*-(*ter*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-  
 2-carboxylate de méthyle  
 6-phényléthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 30 6-(3'-pyridyl)éthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 6-(5'-cyanopent-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 6-(3'-*N*-(*ter*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-méthylamino-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 7-bromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium
- 6-(*N*-(*N*-méthyl-pipérazinyl))-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 6-(*N*-(*N*-benzyl-pipérazinyl))-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-(*N*-pipéridinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-(*N*-diphénylimine)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 15 6-(*N*-anilino)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5-(*N*-pipéridinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5-(*N*-(*N*-benzyl-pipérazinyl))-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 3-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 20 6-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-chloro-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 7-iodo-8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 6-cyano-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 25 3-bromo-4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-amino-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 3-éthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- Acide 3-(*N*-morpholinométhyl)-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-
- 30 carboxylique

- Acide 3-(*N*-pyrrolidinométhyl)-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 5-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 Acide 3-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 3-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 5 carboxylique  
 Acide 5-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 5-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 carboxylate de méthyle  
 Acide 5-hydroxypropyl-8-amino-4-hydroxy quinoléine-2-carboxylique  
 10 Chlorhydrate d'acide 5-(*N*-pipéridinyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 5-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 6-(3'-pyridinyl)éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 15 carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 6-*N*-pipéridinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 6-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 carboxylique  
 20 Chlorhydrate d'acide 6-anilino-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 6,8-diamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 6-anilino-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6,8-diamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-Hydroxy-8-nitro-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 25 8-Amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Hydroxy-4-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Amino-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Amino-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Amino-4-(2-phényléth-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 8-Amino-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Amino-4-(3-hydroxy-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-(3-Acétyl-aminoprop-1-ynyl)-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 8-Hydroxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Amino-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Hydroxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 7-(Acétylamino)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-(3-Benzoyl-aminoprop-1-yl)-8-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 5-(4-chlorophényl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(2-phényléth-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- 15 Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(3-hydroxy-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 4-(3-acétylaminoprop-1-ynyl)-8-amino-quinoléine-2-
- 20 carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-Amino-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- 25 Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4-hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4-(3-(benzoylamino)prop-1-yl)-8-hydroxyquinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique
- 30 8-Nitro-4-oxytriméthannelsulfonyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle



- 5-(4-chlorophényl)-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dibenzyloxy-6-(3,5-dichlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
4,8-Dibenzyloxy-6-(4-fluorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
8-Nitro-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 8-Benzyloxy-5-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
8-Benzyloxy-4-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(5-benzyloxy-pent-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-7-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 4,8-Dibenzyloxy-7-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
8-Amino-4-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Amino-4-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Nitro-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 15 4-(3-Benzyloxy-prop-1-ynyl)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-(3-acétyl-aminoprop-1-ynyl)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Benzyloxy-8-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-5-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 20 8-Benzyloxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-7-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 25 Acide 4,8-dihydroxy-7-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
4-Hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-5-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8-Dihydroxy-7-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 Acide 4,8-dihydroxy-7-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- 4-Hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-(Hex-1-yl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium
- Acide 8-amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique
- 8-Benzyloxy-4-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 87a
- 8-Benzyloxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Nitro-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Benzyloxy-8-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 15 4-Benzyloxy-8-[benzyl(méthyl)amino]-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 4-Benzyloxy-8-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Benzyloxy-8-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Benzyloxy-8-[phényl(méthyl)amino]-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Benzyloxy-8-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 20 4-Benzyloxy-8-(pyridin-2-ylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-4-(3-aminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-4-(3-benzoyl-aminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 4-(hex-1-yl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 25 Acide 8-hydroxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 6-(3,5-dichlorophényl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 6-(4-fluorophényl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-4-hydroxy-quinoléine-2-
- 30 carboxylique

Chlorhydrate de l'acide 8-[phényl(méthyl)amino]-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique

Chlorhydrate de l'acide 8-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique

5 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Des composés tout particulièrement préférés sont les composés suivants :

Acide 4,8-dihydroxy-5-hydroxyméthyl-quinoléine-2-carboxylique

Acide 4,8-dihydroxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylique

Acide 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylique

10 Acide 4-hydroxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylique

Acide 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique

Acide 8-benzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylique

Acide 8-hydroxy-4-phényl-quinoléine-2-carboxylique

Acide 8-hydroxy-4-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique

15 Acide 4,8-dihydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique

Acide 4,8-dihydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-quinoléine-2-carboxylique

Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-quinoléine-2-carboxylique

Acide 4,8-dihydroxy-6-(4-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique

Acide 4,8-dihydroxy-6-(3,4-dichlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique

20 Acide 4,8-dihydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylique

Acide 4-hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylique

Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-amino-propyl)quinoléine-2-carboxylique

Acide 3-bromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique

Acide 5,7-dichloro-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique

25 Acide -3,7-dibromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique

Acide 8-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylique

Acide 4,8-dihydroxy-7-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylique

Chlorhydrate d'acide 4-hydroxy-8-(2H-tétrazol-5-yl)-quinoléine-2-carboxylique

Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique

- Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate de l'acide 8-Amino-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-  
5 carboxylique  
Acide 4-hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(aminoprop-1-ynyl)-quinoléine-2-  
carboxylique  
Acide 8-hydroxy-4-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de sodium  
10 Chlorhydrate de l'acide 4,8-Dihydroxy-7-(3-aminoprop-1-yl)-quinoléine-2-  
carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-5-trifluorométhyl-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-[benzyl(méthyl)amino]-quinoléine-2-  
carboxylique  
15 Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(pyridin-2-yl-amino)-quinoléine-2-  
carboxylique  
Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-[2-(1-pipérazinyl)pyrimidinyl]-quinoléine-2-  
carboxylique.

20

- Les composés de l'invention peuvent être sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables, notamment de sels d'addition basiques ou acides, préférentiellement compatibles avec un usage pharmaceutique. Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer, à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, 25 pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane ou éthanesulfonique, camphorique, etc. Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-  
30 butylamine, etc.

L'invention concerne également l'utilisation des composés de formule (I) pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour le traitement de pathologies du système nerveux, notamment de désordres mentaux ou neurologiques, particulièrement de l'anxiété, de la dépression, des troubles de la mémoire ou des interactions sociales, comme sédatif ou hypnotique, pour le traitement de pathologies neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson, d'Alzheimer ou l'ALS, de la schizophrénie, de la dépendance à certaines drogues, notamment des opiacées, de la douleur ou de l'obésité.

L'invention concerne en particulier l'utilisation des composés de formule (I) pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour le traitement de désordres mentaux ou neurologiques, particulièrement de l'anxiété, de la dépression, des troubles de la mémoire ou des interactions sociales, comme sédatif ou hypnotique, ou pour le traitement de pathologies neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson, d'Alzheimer ou l'ALS, de la dépendance à certaines drogues, notamment des opiacées.

L'invention concerne également les compositions pharmaceutiques, notamment un médicament destiné au traitement de pathologies du système nerveux central, contenant en tant que principe au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables et un véhicule ou un excipient pharmaceutiquement acceptable.

L'invention concerne également des composés nouveaux de formule (I) en tant que tels. Il s'agit plus particulièrement des composés dans lesquels  $R_1$  est un radical alkyle non substitué ou benzyle ou  $R_2$  est un radical hydroxyle, et de préférence  $R_3$  est (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un hydroxyle, (iv) un radical ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyle non substitué ou substitué par amino, alkylamino, ou (v) un radical ( $C_6$ - $C_{18}$ ) aryle et/ou  $Z$  est (i) un atome d'azote ou (ii) un radical  $CR_4$  dans lequel  $R_4$  représente (a) un atome d'hydrogène, (b) un radical ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyle non substitué ou substitué par phényle, hydroxyle ou  $NR_9R_9$ , avec  $R_9$  hydrogène ou tert-butyloxycarbonyle et  $R_9$ , hydrogène, (c) un radical ( $C_2$ - $C_{12}$ )

alcyn-1-yle non substitué ou substitué par phényle, hydroxyle, benzyloxy ou  $\text{NR}_9\text{R}_9$ , avec  $\text{R}_9$  représente tert-butyloxycarbonyle et  $\text{R}_9$ , hydrogène, (d) un radical ( $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ ) aryle non substitué ou substitué par halogène, (e) un radical  $\text{OR}_8$  dans lequel  $\text{R}_8$  représente hydrogène, (f) un radical  $\text{NR}_9\text{R}_9$ , dans lequel  $\text{R}_9$  représente hydrogène ou tosyl et  $\text{R}_9$ , hydrogène, de préférence un radical  $\text{CR}_4$  tel que défini ci-dessus.

Les composés ou compositions selon l'invention peuvent être administrés de différentes manières et sous différentes formes. Ainsi, ils peuvent être administrés de manière systémique, par voie orale, par inhalation ou par injection, comme par exemple par voie intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée, trans-dermique, intra-artérielle, etc., les voies intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée, orale et par inhalation étant préférées. Pour les injections, les composés sont généralement conditionnés sous forme de suspensions liquides, qui peuvent être injectées au moyen de seringues ou de perfusions, par exemple. A cet égard, les composés sont généralement dissous dans des solutions salines, physiologiques, isotoniques, tamponnées, etc., compatibles avec un usage pharmaceutique et connues de l'homme du métier. Ainsi, les compositions peuvent contenir un ou plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants, solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc. Des agents ou véhicules utilisables dans des formulations liquides et/ou injectables sont notamment la méthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, le mannitol, la gélatine, le lactose, des huiles végétales, l'acacia, etc.

Les composés peuvent également être administrés sous forme de gels, huiles, comprimés, suppositoires, poudres, gélules, capsules, aérosols, etc., éventuellement au moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant une libération prolongée et/ou retardée. Pour ce type de formulation, on utilise avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

Il est entendu que le débit et/ou la dose injectée peuvent être adaptés par l'homme du métier en fonction du patient, de la pathologie concernée, du mode

d'administration, etc. Typiquement, les composés sont administrés à des doses pouvant varier entre 0,1 et 500 mg/kg de poids corporel, plus généralement de 0,3 à 100 mg/kg, typiquement entre 3 et 50 mg/kg. En outre, des injections répétées peuvent être réalisées, le cas échéant. D'autre part, pour des traitements  
5 chroniques, des systèmes retard ou prolongés peuvent être avantageux.

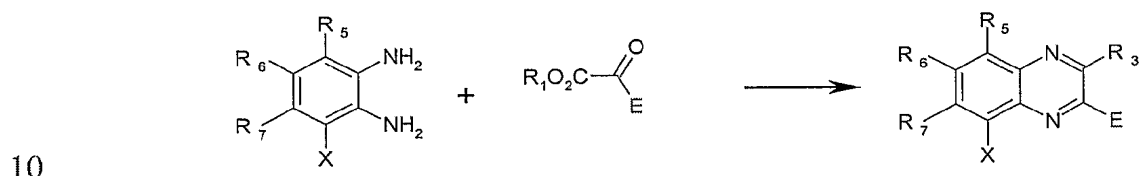
Les composés de l'invention sont particulièrement utiles pour moduler l'activité de XA sur le système nerveux. L'invention découle en effet de la démonstration du rôle du XA comme neurotransmetteur. Les composés de l'invention sont également utilisables pour moduler sélectivement la neurotransmission,  
10 notamment la neurotransmission dopaminergique. Comme illustré dans les exemples, les composés de l'invention peuvent être utilisés soit pour inhiber l'activité du XA, soit pour mimer ou augmenter cette activité. Ainsi, les résultats présentés montrent que des composés de l'invention sont des antagonistes du XA, des agonistes du XA, ou des modulateurs allostériques du XA. Ainsi, le composé  
15 19f possède une activité dix fois plus puissante que le XA.

Par ailleurs, les composés 3x et 22c par exemple sont capables d'augmenter la liaison du XA à son récepteur d'un facteur supérieur à 100. Les composés notamment capables d'augmenter la liaison du XA à son récepteur présentent de préférence une formule (I) dans laquelle Z représente CR<sub>4</sub> avec R<sub>4</sub> un radical  
20 hydroxyle, X représente un atome d'halogène, de préférence le brome, ou un groupe cyano, et en particulier au moins un des groupes R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> est différent de l'atome d'hydrogène, avantageusement avec R<sub>5</sub> et R<sub>7</sub> ne représentant pas un atome d'halogène. Ces composés présentent également la capacité d'augmenter de manière sélective la dopamine dans le cortex préfrontal  
25 (expériences notamment réalisées chez le rat avec des mesures obtenues par microdialyse). Ils peuvent être en particulier utilisés pour augmenter la mémoire et donc traiter des troubles de la mémoire. Ils peuvent ainsi être utilisés pour traiter des pathologies liées à la sénescence ou à la neurodégénérescence ou encore les

psychoses, telles que la schizophrénie. Enfin, d'autres composés tels le composé 3u inhibe puissamment la liaison du XA sur son site.

Les composés de formule (I) peuvent être obtenus à partir d'intermédiaires du commerce ou éventuellement modifiés en mettant en œuvre une combinaison de  
5 réactions chimiques connues de l'homme de l'art telles que celles décrites ci-dessous pour la fonctionnalisation des produits.

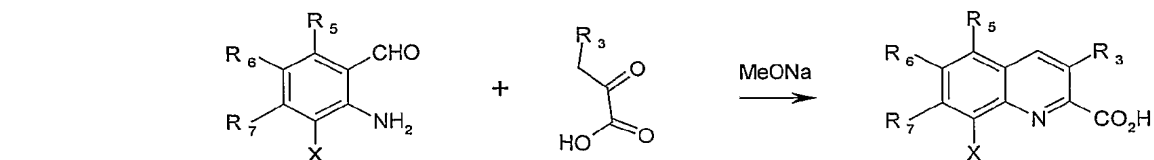
Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un atome d'azote et E est un radical  $\text{COOR}_1$  ou un radical  $\text{CH}_2\text{COOR}_1$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



dans ces formules,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  et  $\text{X}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I) et E est  $\text{COOR}_1$  et  $\text{CH}_2\text{COOR}_1$ .

Cette réaction s'effectue généralement selon les conditions décrites dans J. Org. Chem., 1990, 55, 2820-2822. De préférence, on opère au sein d'un solvant inerte  
15 comme le benzène ou le toluène en présence d'acide para-toluène sulfonique à reflux du solvant.

Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical  $\text{C-R}_4$ ,  $\text{R}_4$  est hydrogène et E est  $\text{COOH}$ , peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :

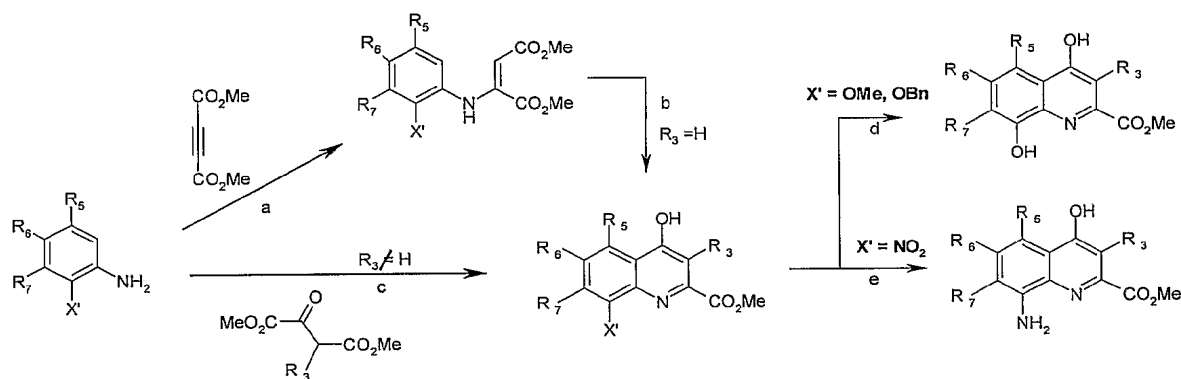


dans ces formules,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  et  $\text{X}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I).



Cette réaction s'effectue généralement en milieu basique selon les conditions décrites dans Tetrahedron Lett., 1984, 25, 923-926 ou J. Am. Chem. Soc., 1998, 6, 1218-1222. On opère de préférence, en présence de méthylate de sodium, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique comme le méthanol, à une  
5 température de 60°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical C-R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est OR<sub>8</sub>, R<sub>8</sub> est hydrogène, E est COOR<sub>1</sub> et R<sub>1</sub> est méthyle peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



10 dans ces formules, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> ont les mêmes significations que dans la formule (I), X' a les mêmes significations que X et peut aussi représenter un radical nitro, Me représente un radical méthyle et Bn représente un radical benzyle

La réaction a s'effectue selon les conditions décrites dans J. Med. Chem., 1985, 28, 298-302 ou J. Org. Chem. 1966, 31, 3369-3374. De préférence, on opère au  
15 sein d'un alcool aliphatique tel que le méthanol, l'éthanol, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les réactions b et c s'effectuent généralement dans du diphenyléther, à une température de 250°C ou dans l'acide polyphosphorique à 100°C.

La déprotection de la fonction hydroxyle (réaction d) s'effectue soit lorsque X' est  
20 benzyloxy par hydrogénation catalytique en présence de Pd sur charbon, au sein d'un solvant inerte tel que l'acétate d'éthyle, un alcool aliphatique (méthanol,

éthanol par exemple) ou l'acide acétique, à température ambiante ou au moyen de  $\text{AlCl}_3$  au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichloroéthane par exemple), en présence de diméthylaniline, à température ambiante ou au reflux dans un mélange acide acétique / acide chlorhydrique 37% et, dans ce cas, l'hydrolyse de l'ester se produit simultanément, soit lorsque X' est méthoxy en milieu  $\text{H}_3\text{PO}_4$  en présence de KI et, dans ce cas, l'hydrolyse de l'ester se produit simultanément.

La réduction du nitro (réaction e) est une réduction catalytique au moyen d'hydrogène, en présence de Pd sur charbon, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (méthanol par exemple), à la température ambiante. Cependant dans le cas où il y a la présence simultanée d'un halogène sur le noyau quinoléine la réduction du nitro en amino s'effectue selon les conditions décrites dans J.O.C., 1985, 50, 26, 5782-5789 et, de préférence, dans le THF à l'aide de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  à température ambiante ( $18^\circ$  à  $25^\circ\text{C}$  environ) ou à  $60^\circ\text{C}$ .

Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical  $\text{C-R}_4$ ,  $\text{R}_4$  est un atome d'halogène et E est un radical  $\text{COOR}_1$  peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel Z est un radical  $\text{C-R}_4$  et  $\text{R}_4$  est un radical hydroxyle avec un agent d'halogénéation.

Comme agent d'halogénéation, il est préférable d'utiliser un oxyhalogénure de phosphore (oxychlorure de phosphore, oxybromure de phosphore, oxyfluorure de phosphore) selon les conditions décrites dans Chem. Pharm. Bull., 1990, 2919-2925). De préférence, on opère à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

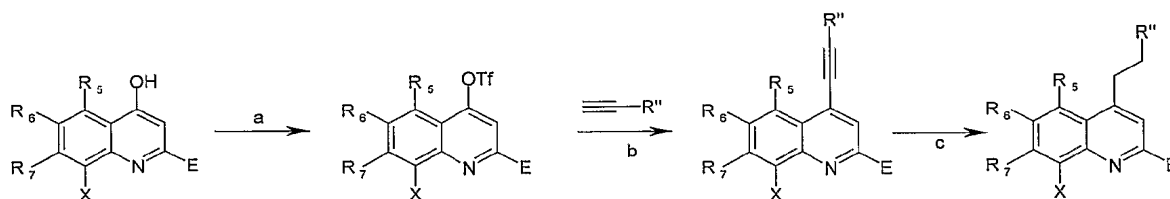
Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical  $\text{CR}_4$ ,  $\text{R}_4$  est un atome d'hydrogène,  $\text{R}_3$  est un atome d'hydrogène et E est un radical  $\text{COOR}_1$  et les autres substituants ne sont pas halogène peuvent être préparés par hydrogénation catalytique des composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical  $\text{C-R}_4$ ,  $\text{R}_4$  est un atome d'halogène.

Cette hydrogénation s'effectue au moyen d'hydrogène, de préférence, en présence de Pd sur charbon, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (méthanol par exemple), à la température ambiante et à pression variable.

Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical C-R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est un radical aryle, hétéroaryle ou arylalkyle et E est COOR<sub>1</sub> et/ou l'un des substituants R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ou X est un radical aryle, hétéroaryle ou arylalkyle peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel Z est un radical C-R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est un atome d'halogène et/ou l'un des substituants R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ou X est un atome d'halogène avec un dérivé de formule R<sub>4</sub>·B(OH)<sub>2</sub> pour lequel R<sub>4</sub>· est un radical aryle, hétéroaryle ou arylalkyle. De préférence les atomes d'halogène sont des atomes de chlore ou de brome.

Cette réaction s'effectue de préférence en présence de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> et de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide ou le toluène, à une température de 90 à 115°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est un radical alcyn-1-yle, ou (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle et E est COOR<sub>1</sub> peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



dans ces formules R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, X ont les mêmes significations que dans la formule (I), E est COOR<sub>1</sub>, OTf représente un radical triflate, R'' représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle, un radical aryle ou un radical hétéroaryle.

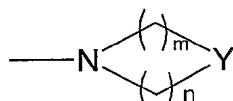
La réaction a s'effectue au moyen d'anhydride triflique, au sein d'un solvant chloré tel que le dichlorométhane, en présence de pyridine, à une température allant de 0°C à 25°C.

La réaction b s'effectue généralement en présence d'un halogénure de palladium tel que  $\text{PdCl}_2$ , d'iodure de cuivre, de triphénylphosphine et de triéthylamine, au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile, à une température comprise entre 30 et 60°C.

- 5 La réduction de la réaction c s'effectue généralement au moyen d'hydrogène, en présence de Pd sur charbon, au sein d'un solvant inerte tel que un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), un alcool aliphatique (méthanol par exemple), l'acide acétique, à la température ambiante.

- Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical  $\text{CR}_4$ ,  $\text{R}_4$  est un radical  
 10  $\text{NR}_9\text{R}_9$ , où  $\text{R}_9$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ) alkyle, (iii) un radical ( $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ ) aryle, (iv) un radical ( $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ )aryl( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ )alkyle ou (v) un radical ( $\text{C}_1\text{-C}_{17}$ ) hétéroaryle et  $\text{R}_9$ , qui peut être identique ou différent de  $\text{R}_9$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ) alkyle, (iii) un radical ( $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ ) aryle, (iv) un radical ( $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ )aryl( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ )alkyle ou (v) un radical ( $\text{C}_1\text{-C}_{17}$ )  
 15 hétéroaryle ;

ou  $\text{NR}_9\text{R}_9$  représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



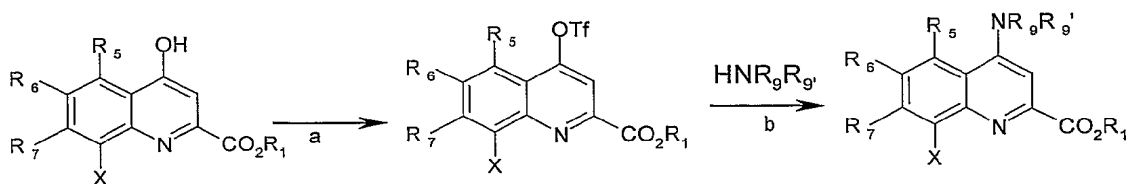
avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

$m = 2$  ou  $3$

- 20 et Y représente  $\text{CH}_2$ , O, S,  $\text{SO}_2$ , ou  $\text{NR}_{11}$

-  $\text{R}_{11}$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ) alkyle, (iii) un radical ( $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ ) aryle, (iv) un radical ( $\text{C}_6\text{-C}_{18}$ )aryl( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ )alkyle, (v) un radical ( $\text{C}_1\text{-C}_{17}$ ) hétéroaryle, (vi) un radical ( $\text{C}_1\text{-C}_{17}$ )hétéroaryl( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ )alkyle ou (vii) un radical  $\text{COR}_{10}$  ;

- 25 et E est  $\text{COOR}_1$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :

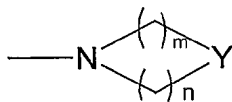


La réaction a s'effectue au moyen d'anhydride triflique, au sein d'un solvant chloré tel que le dichlorométhane, en présence de pyridine, à une température allant de 0°C à 25°C.

- 5 La réaction b s'effectue généralement en présence d'un complexe de palladium (0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) ou de palladium (II) tel que Pd(OAc)<sub>2</sub> en présence de l'amine HNR<sub>9</sub>R<sub>9'</sub>, de carbonate de césium et de BINAP racémique au sein d'un solvant inerte tel que le toluène, à une température comprise entre 30 et 60°C.

- Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est un radical  
 10 OR<sub>8</sub>, et R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et /ou X représente un radical NR<sub>9</sub>R<sub>9'</sub>, où R<sub>9</sub> représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (iii) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (iv) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ou (v) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>) hétéroaryle et R<sub>9'</sub> qui peut être identique ou différent de R<sub>9</sub> représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (iii) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (iv) un  
 15 radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ou (v) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>) hétéroaryle ;

ou NR<sub>9</sub>R<sub>9'</sub> représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



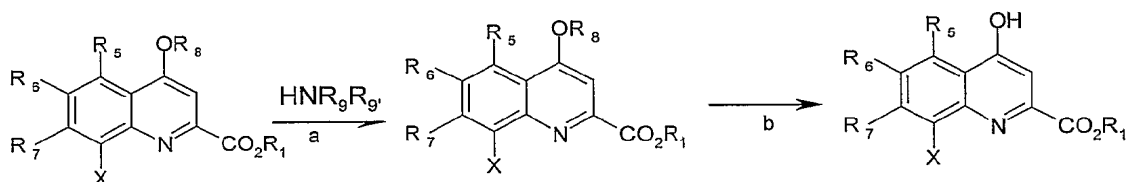
avec n = 2 ou 3,

m = 2 ou 3,

- 20 et Y représente CH<sub>2</sub>, O, S, SO<sub>2</sub>, ou NR<sub>11</sub>

- R<sub>11</sub> représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (iii) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (iv) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle, (v) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>)hétéroaryle, (vi) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>)hétéroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ou (vii) un radical COR<sub>10</sub> ;

et E est COOR<sub>1</sub> peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



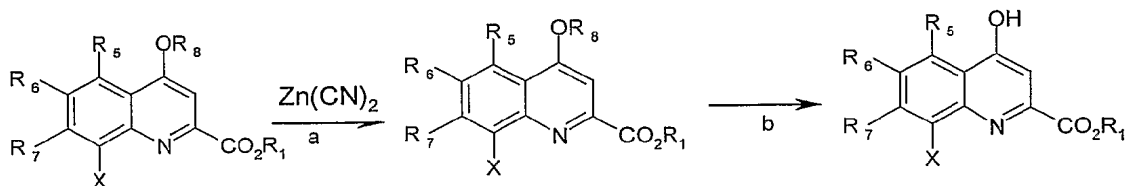
La réaction a s'effectue au moyen d'anhydride triflique, au sein d'un solvant chloré tel que le dichlorométhane, en présence de pyridine, à une température allant de 0°C à 25°C.

La réaction b s'effectue généralement en présence d'un complexe de palladium (0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) ou de palladium (II) tel que Pd(OAc)<sub>2</sub> en présence de l'amine HNR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', de carbonate de césium et de BINAP racémique au sein d'un solvant inerte tel que le toluène, à une température comprise entre 30 et 60°C.

La réduction de la réaction c s'effectue généralement au moyen d'hydrogène, en présence de Pd sur charbon, au sein d'un solvant inerte tel que un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), un alcool aliphatique (méthanol par exemple), l'acide acétique, à la température ambiante.

Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est un radical OR<sub>8</sub> et R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et/ou X représente un radical cyano ;

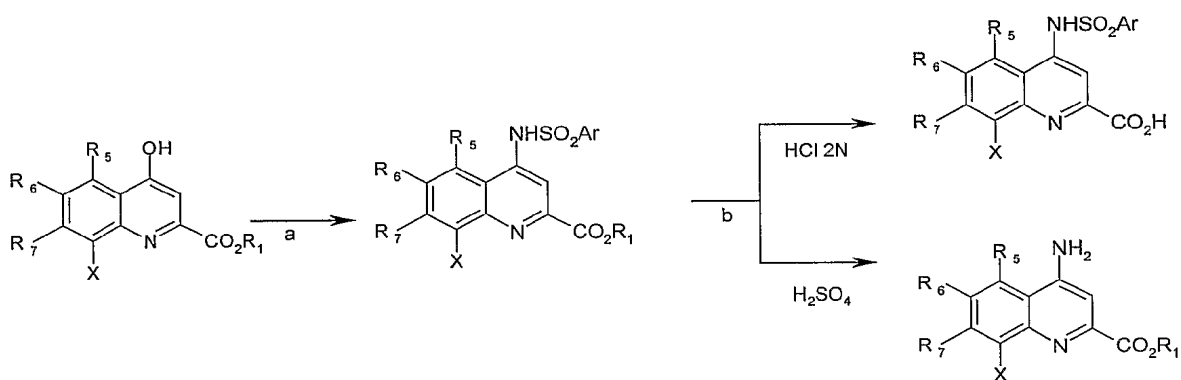
et E est COOR<sub>1</sub> peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



La réaction a s'effectue généralement en présence d'un complexe de palladium (II) (Pd(OAc)<sub>2</sub>) en présence de l'amine cyanure de zinc, de poudre de zinc, de carbonate de césium et de DPPF au sein d'un solvant inerte tel que le DMA, à une température de 120°C.

La réduction de la réaction a s'effectue généralement au moyen d'hydrogène, en présence de Pd sur charbon déactivé, au sein d'un solvant inerte tel que un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), un alcool aliphatique (méthanol par exemple), l'acide acétique, à la température ambiante.

- 5 Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est un radical NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, R<sub>9</sub> est hydrogène ou arylsulfonyl et R<sub>9</sub>, hydrogène et E est COOR<sub>1</sub> peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :

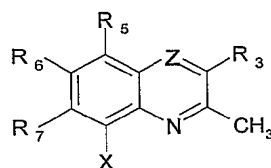


- dans ces formules, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, X ont les mêmes significations que dans la formule (I), E est COOR<sub>1</sub> et SO<sub>2</sub>Ar est arylsulfonyl. La réaction a s'effectue par action de d'un arylsulfonylisocyanate selon la méthode décrite dans J. Med. Chem., 1990, 33, 3130-3133. De préférence, on opère au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

- 15 La déprotection b s'effectue au moyen d'acide sulfurique à 0°C. Lorsque la déprotection est effectuée au moyen d'acide chlorhydrique, il y a hydrolyse de l'ester et obtention du composé pour lequel Z est C- NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub> et R<sub>9</sub> est arylsulfonyl et R<sub>9</sub>, hydrogène et E est COOH.

- Les composés de formule (I) pour lesquels E est un radical CHO peuvent être préparés par oxydation d'un composé de formule :

43

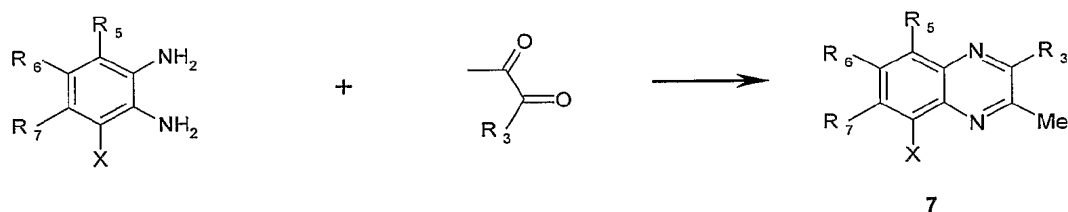


dans laquelle Z, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et X ont les mêmes significations que dans la formule (I)

Cette oxydation s'effectue par toute méthode d'oxydation d'un méthyle en  
 5 aldéhyde connue de l'homme de l'art et permettant de ne pas toucher au reste de la molécule telle que celle décrite dans Tetrahedron, 1996, 52, 4659-4672. De préférence, on utilise du SeO<sub>2</sub> au sein d'un solvant inerte tel que le dioxanne, à une température de 80°C.

Les intermédiaires méthylés peuvent être préparés selon l'un des schémas  
 10 réactionnels suivants :

A -



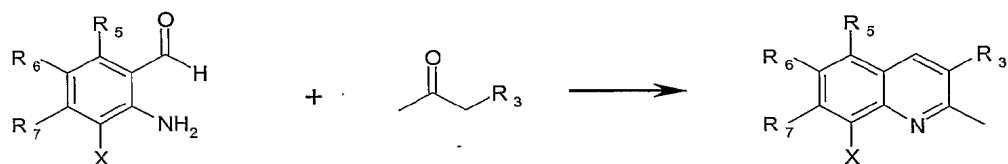
dans ces formule R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et X ont les mêmes significations que dans la formule (I) et Me est méthyle.

15 Cette réaction s'effectue selon les conditions décrites dans J. Med. Chem., 1998, 41, 4062-4077 ou J. Chem. Soc. 1946, 56-57. De préférence cette condensation s'effectue dans l'acide acétique en présence d'acétate de sodium à 60°C.

B-

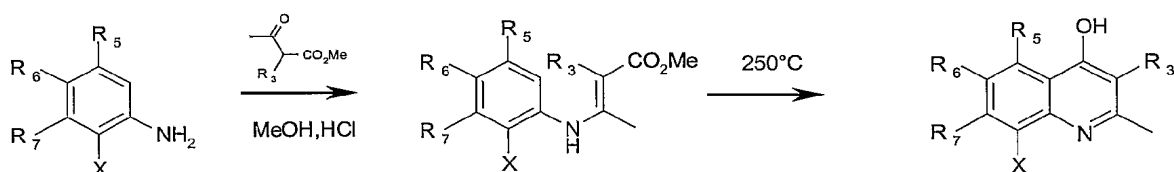


44



- dans ces formules,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $X$  ont les mêmes significations que dans la formule (I). Cette réaction s'effectue selon les conditions décrites dans Org. Prep. Proced. Int, 1991, 386-387. De préférence cette réaction s'effectue dans l'éthanol aqueux en présence d'une base comme KOH ou la pipéridine à la température d'ébullition du milieu réactionnel .

C -



- dans ces formules,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $X$  ont les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue dans les conditions décrites dans J. Chem. Soc, 1951, 1521-1527. De préférence la formation de l'enamine se fait dans le méthanol en présence de HCl. La deuxième étape se fait dans le diphényléther à  $250^\circ C$ .

- Les intermédiaires pour lesquels  $Z$  est  $CR_4$  autre que  $C-H$  et  $C-OH$  sont ensuite obtenus par les procédés décrits dans la présente demande pour la préparation des composés de formule (I).

Les composés de formule (I) pour lesquels  $E$  est un radical  $-CH_2OH$  peuvent être obtenus par réduction d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel  $E$  est  $CHO$ .

- Cette réduction s'effectue par toute méthode d'oxydation d'un méthyle en aldéhyde connue de l'homme de l'art et permettant de ne pas toucher au reste de la

molécule et, de préférence, au moyen de borohydrure de sodium, au sein d'un solvant inerte tel que le méthanol ou l'éthanol, à une température variant de 0°C à 25°C

Les composés de formule (I) pour lesquels E est un radical COOH peuvent également être préparés par oxydation d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel E est un radical CHO.

Cette oxydation s'effectue selon les conditions décrites dans Tetrahedron, 1996, 52, 4659-4672. De préférence, on opère au moyen de  $\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$  en présence d'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium, au sein d'un solvant organique inerte tel que le THF, à température ambiante

Les composés de formule (I) pour lesquels E est un radical COOH peuvent être préparés par hydrolyse des composés de formule (I) correspondant pour lesquels E est un radical  $\text{COOR}_1$ .

Cette réaction s'effectue par toute méthode connue de l'homme de l'art permettant de passer d'un ester à l'acide correspondant. De préférence, on opère en milieu acide par exemple avec de l'acide chlorhydrique au sein de l'acide acétique ou en milieu alcoolique, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du milieu réactionnel. On peut également opérer en milieu basique par exemple avec du LiOH, au sein d'un solvant inerte tel que l'eau ou le tétrahydrofurane, à température ambiante.

Les composés de formule (I) pour lesquels E est un radical  $\text{COOR}_1$ ,  $\text{R}_1$  est alkyle peuvent également être préparés par estérification d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel E est un radical COOH.

Cette estérification s'effectue par toute méthode d'estérification d'un acide connue de l'homme de l'art. En particulier, on fait réagir un acide aliphatique ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$  en chaîne droite ou ramifiée), en présence d'un acide tel que l'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique, à la température d'ébullition du milieu réactionnel.

Les composés de formule (I) pour lesquels E est un radical  $\text{COOR}_1$ ,  $\text{R}_1$  est arylalkyle peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel E est un radical  $\text{COOH}$  avec un halogénure d'arylalkyle.

- 5 Cette réaction s'effectue généralement au sein d'un solvant inerte tel que le diméthylformamide, en présence de  $\text{NaH}$ , à la température ambiante.

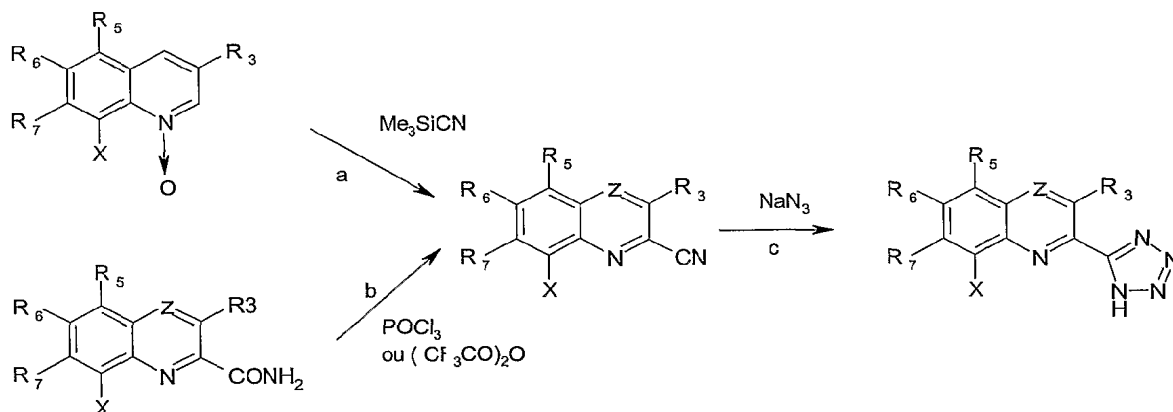
Les composés de formule (I) pour lesquels E représente un radical  $\text{CO-NHR}_2$  peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel E est un radical  $\text{COOH}$  ou  $\text{COOR}_1$  et d'une amine  $\text{H}_2\text{NR}_2$  dans laquelle  $\text{R}_2$

- 10 a les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement dans un solvant inerte comme le THF en présence de chloroformiate d'isobutyle à des températures variant entre  $0^\circ\text{C}$  et  $25^\circ\text{C}$

Les composés de formule (I) pour lesquels E représente un radical tétrazolyle

15 peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



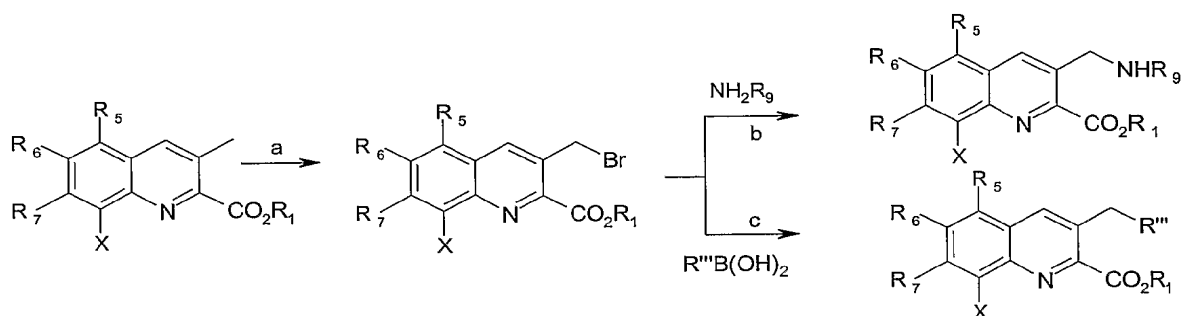
dans ces formules,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  et  $\text{X}$  ont les mêmes significations que dans la formule (I), Me est méthyle.

- La réaction a s'effectue selon les conditions décrites dans Synthesis, 1983, 4, 316-319. De préférence, on opère dans l'acétonitrile à reflux du solvant
- 20

La déshydratation de l'amide (réaction b) s'effectue au moyen d'oxychlorure de phosphore selon la méthode décrite dans J. Med. Chem., 1988, 31, 84-91. De préférence la réaction s'effectue dans le DMF à 20°C. Cette déshydratation peut également se faire dans les conditions décrites dans Org. Prep ; proced Int, 1994, 26,4, 429-438 et, de préférence, au sein du dichlorométhane en présence d'anhydride trifluoroacétique et de triéthylamine à température ambiante. La réaction c s'effectue dans le DMF en présence de chlorure d'ammonium à une température allant jusqu'à 120°C (J. Med Chem, 1979,22,7 816-823).

Les composés de formule (I) pour lesquels X représente un radical tétrazolye et  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et X ont les mêmes significations que dans la formule (I), peuvent être préparés par réaction d'azoture de sodium en milieu acide acétique à une température allant jusqu'à 115°C.

Les composés de formule (I) pour lesquels Z est un radical  $CR_4$ ,  $R_4$  est un atome d'hydrogène et  $R_3$  est un radical arylméthyle ou méthyle substitué par  $NR_9R_9$  peuvent être préparés selon le schéma réactionnel suivant :



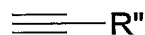
dans ces formules  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_9$  et X ont les mêmes significations que dans la formule (I),  $R'''$  est un radical aryle.

La réaction de bromation a s'effectue selon la méthode décrite dans J. Am. Chem. Soc, 1998, 120, 1218-1222. De préférence, on utilise la 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne (DBH) dans un solvant inerte comme  $CCl_4$  sous reflux du solvant.

La réaction b, dans le cas d' amines aliphatiques, s'effectue selon les conditions décrites dans Indian J. Chem ; Sect B, EN 1984, 23,1 33-39 et, de préférence, au sein d'un solvant comme l'éthanol en présence de NEt<sub>3</sub> à reflux. Dans le cas d' amines aromatiques, la réaction peut se faire selon les conditions décrites dans J. Chem Soc. Chem. Comm, EN, 1992, 18, 1300-1302 ou J . Med Chem 1991, 2209-2218 et, de préférence, au sein de l'acétonitrile ou le benzène en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ou le DMF, à des températures variant de 50 à 80°C.

La réaction c s'effectue dans les conditions décrites dans Tetrahedron.Lett. 1999, 40, 43, 7599-7603. On opère de préférence, avec du Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> dans un solvant inerte comme la DME en présence de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à reflux du solvant.

Les composés de formule (I) pour lesquels l'un des substituants R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ou X est un radical alcyn-1-yle (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alcyn-1-yle, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hétéroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alcyn-1-yle, (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle, (C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>)hétéroaryl(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel l'un des substituants R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ou X est un atome d'halogène et, de préférence un brome, avec un dérivé de formule :



dans laquelle R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, , un radical aryle ou un radical hétéroaryle suivie éventuellement d'une réduction.

Cette réaction s'effectue généralement en présence d'un halogénure de palladium et que PdCl<sub>2</sub>, d'iodure de cuivre, de triphénylphosphine et de triéthylamine, au sein d'un solvant inerte tel que l'acétonitrile, à une température comprise entre 30 et 60°C. La réduction s'effectue de préférence, au moyen d'hydrogène, en présence de Pd sur charbon, au sein d'un solvant inerte tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane par exemple), un alcool aliphatique (méthanol par exemple) ou l'acide acétique, à la température ambiante.

Les composés de formule (I) pour lesquels l'un des substituants  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un radical alkyle ou arylalkyle peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel l'un des substituants  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un atome d'halogène et, de préférence, un atome de brome, avec un  
5 dérivé  $R'''ZnX''$  pour lequel  $R'''$  est un radical alkyle ou arylalkyle et  $X''$  un brome ou un iode.

Cette réaction s'effectue généralement en présence de  $Pd(PPh_3)_4$ , au sein d'un solvant inerte tel que le THF ou le DMF à une température variant entre 50 et 100°C.

10 Le composé de formule (I) pour lequel Z est C- $R_4$ ,  $R_4$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  sont hydrogène, X est  $OR_8$ ,  $R_8$  est benzyle, E est  $COOR_1$ ,  $R_1$  est benzyle et  $R_5$  est un atome de brome peut être préparé par bromation directe du composé de formule (I) correspondant pour lequel Z est C- $R_4$ ,  $R_4$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  sont hydrogène, X est  $OR_8$ ,  $R_8$  est benzyle, E est  $COOR_1$ ,  $R_1$  est benzyle.

15 Cette réaction s'effectue selon les conditions décrites dans J. Chem. Soc, 1971, 3682-3653. De préférence, on opère au moyen du 2,4,4,6-tétrabromocyclohexa-2,5-dienone, dans un solvant chloré comme le dichlorométhane à une température allant de -10°C à 25 °C.

20 Le composé de formule (I) pour lequel Z est C- $R_4$ ,  $R_4$  est hydroxyle et  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  sont hydrogène, X est  $OR_8$ ,  $R_8$  est benzyle, E est  $COOR_1$ ,  $R_1$  est méthyle et  $R_3$  est un atome de brome peut être préparé par bromation directe du composé de formule (I) correspondant pour lequel Z est C- $R_4$ ,  $R_4$ ,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  sont hydrogène, X est  $OR_8$ ,  $R_8$  est benzyle, E est  $COOR_1$ ,  $R_1$  est méthyle.

25 Cette réaction s'effectue de préférence au moyen de N-bromosuccinimide en présence de diisopropylamine, dans un solvant chloré comme le dichlorométhane à une température allant de -10°C à 25 °C ou dans le tétrachlorure de carbone à reflux .

Les composés de formule (I) pour lesquels l'un des substituants  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un radical (C1)alkyle substitué par  $NR_9R_{9'}$ ,  $R_9$  est alkyle, aryle ou arylalkyle et  $R_{9'}$  est hydrogène, alkyle, aryle ou arylalkyle peuvent être préparés par action d'un composé correspondant pour lequel l'un des substituants  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un radical CHO avec une amine de formule  $HNR_9R_{9'}$ ,  $R_9$  est alkyle, aryle ou arylalkyle et  $R_{9'}$  est hydrogène, alkyle, aryle ou arylalkyle.

Les intermédiaires pour lesquels X est CHO peuvent être obtenus par les procédés mentionnés précédemment.

Cette réaction s'effectue généralement en présence de  $NaBH_4$ , au sein d'un solvant protique comme le méthanol, à une température de  $0^\circ C$ .

Les composés de formule (I) pour lesquels l'un des substituants  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un radical  $NR_9R_{9'}$  pour lequel  $R_9$  est  $COR_{10}$  et  $R_{9'}$  est hydrogène ou  $COR_{10}$  peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel l'un des substituants  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un radical  $NR_9R_{9'}$  et  $R_9$  et  $R_{9'}$  sont hydrogène avec un dérivé  $R_{10}COCl$  pour lequel  $R_{10}$  a les mêmes significations que dans la formule (I).

Cette réaction s'effectue généralement en présence de  $NEt_3$  au sein de l'acétonitrile à température ambiante

Les composés de formule (I) pour lesquels l'un des substituants  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un radical  $NR_9R_{9'}$  et  $R_9$  est un radical alkyle éventuellement substitué par aryle ou arylalkyle et  $R_{9'}$  est hydrogène, alkyle, aryle ou arylalkyle peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel l'un des substituants  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un radical  $NR_9R_{9'}$  et  $R_9$  est hydrogène et  $R_{9'}$  est hydrogène avec un aldéhyde  $R_{9''}CHO$ ,  $R_{9''}$  est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par aryle ou arylalkyle.

Cette réaction s'effectue généralement conditions en présence de  $\text{NaBH}_4$ , au sein d'un solvant inerte comme un alcool aliphatique et de préférence le méthanol, à une température de  $0^\circ\text{C}$

- 5 Les composés comportant un radical  $\text{OR}_8$  et  $\text{R}_8$  sont alkyle ou aryle peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant comportant un radical  $\text{OR}_8$  et  $\text{R}_8$  sont hydrogène avec un dérivé  $\text{R}_{12}\text{Br}$  pour lequel  $\text{R}_{12}$  est un radical alkyle ou arylalkyle.

Cette réaction s'effectue dans un solvant comme le DMF en utilisant  $\text{NaH}$  comme base à température ambiante

- 10 Les composés de formule (I) comportant un radical  $\text{NR}_9\text{R}_9$ , dans lequel  $\text{R}_9$  est hydrogène et  $\text{R}_9$ , hydrogène peuvent être préparés par réduction d'un composé correspondant comportant un radical nitro.

- 15 Cette réaction s'effectue généralement par toute méthode connue de réduction d'un nitro. De préférence, on opère au moyen d'hydrogène, en présence de Pd sur charbon, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool aliphatique (méthanol par exemple), à température ambiante. Cependant dans le cas où il y a la présence simultanée d'un halogène la réduction du nitro en amino s'effectue selon les conditions décrites dans J.O.C., 1985, 50, 26, 5782-5789. On opère généralement dans le THF à l'aide de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  à  $60^\circ\text{C}$ .

- 20 Les intermédiaires comportant un radical nitro peuvent être obtenus par tous les procédés mentionnés précédemment pour la préparation des composés de formule (I) à partir d'intermédiaires nitrés.

- 25 Les composés de formule (I) pour lesquels l'un des substituants  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  ou X est un iode peuvent être préparés par action d'un composé de formule (I) correspondant pour lequel l'un des substituants  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  ou X est un radical  $\text{NR}_9\text{R}_9$  ou  $\text{R}_9$  est hydrogène et  $\text{R}_9$ , hydrogène avec KI.



La réaction s'effectue en milieu aqueux en présence d'acide sulfurique, de nitrite de sodium et de KI à une température allant de 0°C à 70°C.

Dans les procédés précédents et les exemples, température ambiante signifie une température comprise entre 15 et 25°C.

- 5 La synthèse de quelques composés de formule (I) peut requérir l'utilisation de groupes protecteurs de certaines fonctions qui pourraient interférer avec la réaction. Ces groupes protecteurs sont choisis parmi les groupes couramment utilisés en synthèse organique. Pour la protections des amines, on peut par exemple utiliser les groupes benzyle, diphénylméthyle, butoxycarbonyl. Pour la  
10 protection de OH on peut notamment utiliser des groupes benzyle, tert-butyle, trialkylsilyle.

Les composés obtenus par les procédés décrits précédemment sont ensuite séparés et purifiés par les méthodes classiques (évaporation, chromatographie, distillation, etc.).

- 15 Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter. Dans les exemples, les dérivés nitrés sont des intermédiaires. La figure 1 illustre l'activité de composés de l'invention.

#### EXEMPLE 1

20

#### **4-Hydroxy-6-bromo-8-méthoxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k**

##### **1.1 : 2-[(4-bromo-2-méthoxyphényl)amino]but-2-enedioate de méthyle 1k**

- A une solution de 2-méthoxy-4-bromoaniline (3,2g, 15,84mmoles) dans le méthanol (5ml), sous atmosphère inerte, ajouter goutte à goutte l'acétylène  
25 dicarboxylate de méthyle (2,81g, 19,8mmoles). Chauffer à reflux pendant une heure, laisser refroidir et filtrer le composé formé. Rdt : 93%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,58 (large s, 1H, NH), 7,01-6,96 (m, 2H arom.), 6,63 (d, 1H, J = 9Hz,

1H arom.), 5,44 (s, 1H vinylique), 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

#### 1.2 : 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 2k

Au diphenyle éther (10ml) porté à 250°C, ajouter le composé intermédiaire 2-[(4-bromo-2-méthoxyphényl)amino]but-2-enedioate de méthyle **1k** (1g, 2,91mmoles),  
5 et laisser réagir 5 à 15 minutes. Ensuite ajouter 40 ml d'éther de pétrole, laisser agiter 2 heures. Filtrer pour obtenir le produit titre **2k**. Rdt : 64%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,36 (large s, 1H, OH), 8,06 (m, 1H arom.), 7,18 (m, 1H arom.), 6,99 (m, 1H arom.), 4,05 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>).

10

#### 4-Hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2a

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-benzyloxyaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-benzyloxyphényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1a**. Rdt : 86%. <sup>1</sup>H-RMN  
15 (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,77 (s, 1H, NH), 7,49-7,29 (m, 5H arom.), 7,05-6,78 (m, 4H arom.), 5,41 (s, 1H vinylique), 5,15 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le composé 2-[(2-benzyloxyphényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1a** (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 58%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz,  
20 CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,49 (large s, 1H, OH), 7,91 (d, 1H, J = 7Hz, 1H arom.), 7,43 (m, 5H arom.), 7,26 (m, 1H arom.), 7,16 (d, 1H, J = 7Hz, 1H arom.), 6,99 (s, 1H arom.), 5,30 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

#### 4-Hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2b

25 En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par le 2-benzyloxy-5-bromo-aniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-benzyloxy-5-bromo-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1b**. Rdt : 81%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,72 (large s, 1H, NH), 7,44-7,32 (m, 5H arom.), 7,08 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 6,90 (s, 1H arom.), 6,77 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 5,48 (s,  
30 1H vinylique), 5,11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). Puis,

en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le composé 2-[(2-benzyloxy-5-bromo-phényl)amino]-2-enedioate de méthyle **1b** (obtenu précédemment), on obtient le composé titre 4-hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2b**. Rdt : 71%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,37 (large s, 1H, OH), 7,45 (m, 6H arom.), 6,94 (m, 2H arom.), 5,28 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

#### 4-Hydroxy-5-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2d**

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-méthoxy-5-bromoaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-méthoxy-5-bromo-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1d**. Rdt : 92%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,75 (large s, 1H, NH), 7,97 (m, 1H arom.), 7,60 (d, 1H, J = 2Hz, 1H arom.), 6,93 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 5,60 (s, 1H, H vinylique), 4,00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le composé 2-[(2-méthoxy-5-bromo-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1d** (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 92%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,44 (large s, 1H, OH), 7,34 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,02 (m, 2H arom.), 4,12 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

#### 4-Hydroxy-5-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2e**

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-méthoxy-5-méthyl-aniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-méthoxy-5-méthyl-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1e**. Rdt : 82%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,63 (large s, 1H, NH), 6,85-6,61 (m, 3H arom.), 5,37 (s, 1H vinylique), 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le composé 2-[(2-méthoxy-5-méthyl-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1e** (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 83%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9,30 (large s, 1H, OH), 8,39 (m, 1H arom.), 6,95-6,93 (m, 1H arom.), 6,86 (m, 1H arom.), 4,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) , 2,82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**4-Hydroxy-5-(1-hydroxy-éthyl)-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2f**

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-méthoxy-5-éthanol-aniline, on obtient de la même façon le produit intermédiaire 2-[(2-méthoxy-5-éthanol-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1f**. Rdt : 98%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9,68 (large s, 1H, NH), 7,02-6,81 (m, 3H arom), 5,40 (s, 1H vinylique), 4,79 (q, 1H,  $J = 6\text{Hz}$ , CH), 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>), 1,44 (d, 3H,  $J = 6\text{Hz}$ , CH<sub>3</sub>).

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le composé 2-[(2-méthoxy-5-éthanol-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1f** (obtenu précédemment), on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 20%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9,71 (large s, 1H, OH), 7,29-7,02 (m, 3H arom), 5,21 (q, 1H,  $J = 6\text{Hz}$ , CH), 4,07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,60 (d, 3H,  $J = 6\text{Hz}$ , CH<sub>3</sub>).

**4-Hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2g**

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-benzyloxy-5-hydroxyméthyl-aniline, on obtient de la même façon le produit intermédiaire 2-[(2-benzyloxy-5-hydroxyméthyl-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1g**. Rdt : 96%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9,76 (large s, 1H, NH), 7,43-7,34 (m, 5H arom.), 6,95-6,83 (m, 3H arom.), 5,42 (s, 1H vinylique), 5,13 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,56 (d, 2H,  $J = 6\text{Hz}$ , CH<sub>2</sub>), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,61 (t, 1H,  $J = 6\text{Hz}$ , OH).

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le composé 2-[(2-benzyloxy-5-hydroxyméthyl-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1g** (obtenu précédemment), on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 16%.

$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,71 (large s, 1H, OH), 7,74 (m, 5H arom.), 7,16-7,06 (m, 3H arom.), 5,31 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,84 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,05 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

#### 4-Hydroxy-5,7-dichloro-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2i

5 En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-méthoxy-3,5-dichloroaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-méthoxy-3,5-dichloro-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1i**. Rdt : 64%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,63 (s, 1H, NH), 7,06 (d, 1H,  $J = 2\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,71 (d, 1H,  $J = 2\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,60 (s, 1H vinylique), 3,78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le composé 2-[(2-méthoxy-3,5-dichloro-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1i** (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 80%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7,60 (s, 1H arom.), 6,85 (large s, 1H arom.), 4,04 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,95 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

#### 4-Hydroxy-6-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2l

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par le 2-benzyloxy-4-bromoaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-benzyloxy-4-bromophényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1l**. Rdt : 98%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,66 (large s, 1H, NH), 7,43-7,34 (m, 5H arom.), 7,07 (d, 1H,  $J = 2\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,03-6,98 (dd, 1H,  $J = 2\text{Hz}$ ,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,65 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,45 (s, 1H, H vinylique), 5,11 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3,74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,68 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

25 Puis en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le composé 2-[(4-bromo-2-benzyloxyphényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1l**, on obtient le composé titre. Rdt : 74%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,37 (large s, 1H, OH), 8,07 (m, 1H arom.), 7,45 (m, 6H arom.), 6,98 (m, 1H arom.), 5,27 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**4-Hydroxy-6-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2n**

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par le 2-méthoxy-4-méthyl-aniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-méthoxy-4-méthylphényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1n**. Rdt : 53%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,60 (large s, 1H, NH), 6,68 (m, 3H arom.), 5,34 (s, 1H vinylique), 3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Puis en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le composé 2-[(2-méthoxy-4-méthyl phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1n**, on obtient le composé titre. Rdt : 89%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,38 (large s, 1H, OH), 7,70 (s, 1H arom.), 6,96-6,92 (m, 2H arom.), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**4-Hydroxy-6-formyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2o**

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par le 2-méthoxy-4-formyl-aniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-méthoxy-4-formylphényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1o**. Rdt : 81%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,85 (s, 2H, CHO et NH), 7,41-7,35 (m, 2H arom.), 6,76 (d, 1H, J = 8 Hz, 1H arom.), 5,62 (s, 1H vinylique), 3,97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

Puis en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le composé 2-[(2-méthoxy-4-formylphényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1o**, on obtient le composé titre. Rdt : 96%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 10,03 (s, 1H, CHO), 9,52 (large s, 1H, OH), 8,39 (m, 1H arom.), 7,59 (m, 1H arom.), 7,05 (m, 1H arom.), 4,12 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**4-Hydroxy-6-nitro-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2p**

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-méthoxy-4-nitroaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-méthoxy-4-nitrophényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1p**. Rdt : 78%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz,

DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  9,91 (s, 1H, NH), 7,92 (m, 2H arom.), 7,02 (d, 1H,  $J = 9$ Hz, 1H arom.), 5,70 (s, 1H vinylique), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le composé 2-[(2-méthoxy-4-nitro-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1p** (obtenu  
5 précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 63%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  10,50 (large s, 1H, OH), 8,46 (d, 1H,  $J = 2$ Hz, 1H arom.), 7,96 (d, 1H,  $J = 2$ Hz, 1H arom.), 6,89 (large s, 1H, 1H arom.) ; 4,16 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

10

#### 4-Hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2r**

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-nitroaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-nitro-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1r**. Rdt : 34%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  11,12 (large  
15 s, 1H, NH), 8,13 (d, 1H,  $J = 8$ Hz, 1H arom.), 7,46 (m, 1H, 1H arom.), 7,08 (m, 1H, 1H arom.), 6,75 (d, 1H,  $J = 8$  Hz, 1H arom.), 5,84 (s, 1H vinylique), 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le composé 2-[(2-nitro-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1r** (obtenu précédemment), on  
20 obtient le composé titre. Rdt : 58% . <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  11,79 (s, 1H, OH), 8,74 (m, 2H arom.), 7,50 (m, 1H arom.), 7,08 (s, 1H arom.), 4,09 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

#### 4-Hydroxy-5-méthyl-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2s**

25 En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-nitro-5-méthylaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-nitro-5-méthyl-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1s**. Rdt : 69%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  11,13 (large s, 1H, NH), 8,07 (d, 1H,  $J = 8$ Hz, 1H arom.), 6,90 (d, 1H,  $J = 8$ Hz, 1H arom.), 6,54 (s, 1H arom.), 5,80 (s, 1H vinylique), 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

30

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le composé 2-[(2-nitro-5-méthyl-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1s** (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 46%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 12,06 (large s, 1H, OH), 8,56 (d, 1H, *J* = 9Hz, 1H arom.), 7,17 (d, 1H, *J* = 9Hz, 1H arom.), 6,99 (s, 1H arom.), 4,07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### 4-Hydroxy-6-méthyl-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2t**

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-nitro-4-méthylaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-nitro-4-méthyl-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1t**. Rdt : 70%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 11,02 (large s, 1H, NH), 7,95 (s, 1H arom.), 7,20 (d, 1H, *J* = 7Hz, 1H arom.), 6,70 (d, 1H, *J* = 7Hz, 1H arom.), 5,77 (s, 1H vinylique), 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le composé 2-[(2-nitro-4-méthyl-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1s** (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 23%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 11,65 (s, 1H, OH), 8,51 (large s, 2H arom.), 7,01 (s, 1H arom.), 4,06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### 20 4-Hydroxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2x**

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-bromoaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-bromo-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1x**. Rdt : 43%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,75 (s, 1H, NH), 7,56 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 7,19 (m, 1H arom.), 6,94 (m, 1H arom.), 6,76 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 5,55 (s, 1H vinylique), 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le composé 2-[(2-bromo-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **1x** (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 94%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,37 (large s,



1H, OH), 8,31 (d, 1H,  $J = 7\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,90 (d, 1H,  $J = 7\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,27 (m, 1H arom.), 7,00 (s, 1H arom.), 4,08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

#### 4-Hydroxy-6-isopropyl-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 42b

- 5 En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-bromo-4-isopropylaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-bromo-4-isopropylphényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **42a**. Rdt : 90%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,70 (s, 1H, NH), 7,43-7,42 (d, 1H,  $J = 1,96\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,07-7,02 (dd,  $J = 8\text{Hz}$  &  $J = 1,96\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,73-6,69 (d,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,49 (s, 1H vinylique), 3,76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,95-2,75 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,24 et 1,20 (2s, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).
- 10

- Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le composé 2-[(2-bromo-4-isopropylphényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **42a** (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 71%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,35 (large s, 1H, OH), 8,16 (d, 1H,  $J = 1,89\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,80 (d, 1H,  $J = 1,86\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,27 (m, 1H arom.), 6,98 (d,  $J = 1,89\text{Hz}$ , 1H arom.), 4,06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,07-2,98 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,32 et 1,3 (2s, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).
- 15

#### 20 8-Benzyloxy-5,7-dichloro-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 44b

- En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-benzyloxy-3,5-dichloroaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-benzyloxy-3,5-dichlorophényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **44a**. Rdt : 62%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,60 (large s, 1H, NH), 7,44-7,28 (m, 5H arom.), 7,10 (d, 1H arom.), 6,73 (d, 1H arom.), 5,54 (s, 1H vinylique), 4,93 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).
- 25

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le composé 2-[(2-benzyloxy-3,5-dichlorophényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **44a** (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 48%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8,98 (large s, 1H, OH), 7,50-7,36 (m, 5H arom.), 7,34 (s, 1H arom.), 6,80 (d, 1H arom.), 5,23 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**7-bromo-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 50b**

5 En remplaçant dans l'exemple 1.1 la 2-méthoxybromoaniline par la 3-bromo-2-benzyloxyaniline, on obtient le 2-[(3-bromo-2-benzyloxyphényl)amino]but-2-enedioate de méthyle **50a** sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 58 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9,66 (s, 1 HN), 7,53 (m, 2 H, 2 H<sub>arom.</sub>), 7,36 (m, 4 H, 4 H<sub>arom.</sub>), 6,93 (t, 1 H,  $J = 8$  Hz, H<sup>5</sup>), 6,81 (dd, 1 H,  $J = 2$  et 8 Hz, H<sub>arom.</sub>), 5,50  
10 (s, 1 H vinylique), 4,96 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>benz), 3,76 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,68 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>). En remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le 2-[(3-bromo-2-benzyloxyphényl)amino]but-2-enedioate de méthyle **50a** on obtient, le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 42 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9,00 (s, 1 HO), 7,96 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, H<sup>6</sup>), 7,43 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, H<sup>5</sup>), 7,42 (m, 5  
15 H, 5 H<sub>arom.</sub>), 6,87 (s, 1 H<sup>3</sup>), 5,24 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>benz), 4,10 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

**6-Bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 63b**

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 4-bromo-2-cyanoaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(4-bromo-2-cyano-  
20 phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **63a**. Rdt : 80%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9,90 (large s, 1H, NH), 7,70-7,69 (d, 1H,  $J = 2$ Hz, 1H arom.), 7,58-7,53 (dd, 1H,  $J = 2$ Hz et 9Hz, 1H arom.), 6,72-6,68 (d, 1H,  $J = 9$ Hz, 1H arom.), 5,80 (s, 1H vinylique), 3,79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le composé 2-[(4-bromo-2-cyano-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **63a** (obtenu  
25 précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 94%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  12,72 (large s, 1H, OH), 8,67-8,58 (m, 2H arom.), 7,57 (s, 1H arom.), 3,97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

30 **5-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 72b**

En remplaçant dans l'exemple 1.1 la 2-méthoxybromoaniline par la 5-bromo-2-nitroaniline, on obtient le 2-[(5-bromo-2-nitrophényl)amino]but-2-enedioate de méthyle **72a** sous la forme d'un solide orange. Rdt : 33 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 11,13 (s, 1 H<sub>N</sub>), 8,03 (d, 1 H, *J* = 10 Hz, H<sup>3</sup>), 7,19 (dd, 1 H, *J* = 2 et 10 Hz, H<sup>4</sup>), 6,90 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, H<sup>6</sup>), 5,94 (s, 1 H vinylique), 3,82 (s, 6 H, 2 OCH<sub>3</sub>).

En remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le 2-[(4-bromo-2-nitrophényl)amino]but-2-enedioate de méthyle **72a** on obtient, le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 28 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 12,05 (s, 1 H<sub>O</sub>), 8,45 (d, 1 H, *J* = 9 Hz, H<sup>7</sup>), 7,70 (d, 1 H, *J* = 9 Hz, H<sup>5</sup>), 7,05 (s, 1 H<sup>3</sup>), 4,09 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

#### **6-benzyloxy-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 79b**

En remplaçant dans l'exemple 1.1 la 2-méthoxybromoaniline par la 4-benzyloxy-2-nitroaniline, on obtient le 2-[(4-benzyloxy-2-nitrophényl)amino]but-2-enedioate de méthyle **79a** sous la forme d'un solide rouge. Rdt : 82 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 10,92 (s, 1 H<sub>N</sub>), 7,72 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,42 (m, 5 H arom.), 7,15 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, H<sup>5</sup>), 6,75 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, H<sup>6</sup>), 5,75 (s, 1 H vinylique), 5,10 (s, 2 H benz.), 3,81 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

En remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le 2-[(4-benzyloxy-2-nitrophényl)amino]but-2-enedioate de méthyle **79a** on obtient, après purification par chromatographie sur silice (éluant : AcOEt / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 92/8), le composé titre sous la forme d'un solide orange. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 11,64 (s, 1 H<sub>O</sub>), 8,40 (d, 1 H, *J* = 3 Hz, H<sup>5</sup>), 8,29 (d, 1 H, *J* = 3 Hz, H<sup>7</sup>), 7,40 (m, 5 H arom.), 7,02 (s, 1 H<sup>3</sup>), 5,24 (s, 2 H benz.), 4,09 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

#### **6-chloro-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 117b**

En remplaçant dans l'exemple 1.1 la 2-méthoxybromoaniline par la 4-chloro-2-nitroaniline, on obtient le 2-[(4-chloro-2-nitrophényl)amino]but-2-enedioate de méthyle **117a** sous la forme d'un solide orange. Rdt : 52 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9,69 (s, 1 H<sub>N</sub>), 7,43 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, H<sup>5</sup>), 7,37 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, H<sup>3</sup>), 6,99 (dd, 1 H,  $J = 2$  et 8 Hz, H<sup>5</sup>), 5,66 (s, 1 H vinylique), 3,80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

En remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le 2-[(4-chloro-2-nitrophényl)amino]but-2-enedioate de méthyle **117a** on obtient, le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 73 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  10,97 (s, 1 HO), 8,44 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, H<sup>7</sup>), 8,40 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, H<sup>5</sup>), 7,17 (s, 1 H<sup>3</sup>), 4,03 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

#### 10 **6-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 31a**

En remplaçant dans l'exemple 1.1 la 2-méthoxybromoaniline par la 4-bromo-2-nitroaniline, on obtient le 2-[(4-bromo-2-nitrophényl)amino]but-2-enedioate de méthyle **31b** sous la forme d'un solide orange. Rdt : 49 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  11,07 (s, 1 H<sub>N</sub>), 8,29 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, H<sup>3</sup>), 7,55 (dd, 1 H,  $J = 2$  et 9 Hz, H<sup>5</sup>), 6,63 (d, 1 H,  $J = 9$  Hz, H<sup>6</sup>), 5,91 (s, 1 H vinylique), 3,82 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

En remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le 2-[(4-bromo-2-nitrophényl)amino]but-2-enedioate de méthyle **31b** on obtient, le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 31 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  11,67 (s, 1 HO), 8,84 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, H<sup>7</sup>), 8,80 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, H<sup>5</sup>), 7,07 (s, 1 H<sup>3</sup>), 4,10 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

#### **8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 35b**

En remplaçant dans l'exemple 1.1 la 2-méthoxybromoaniline par la 2-cyanoaniline, on obtient le 2-[(2-cyanophényl)amino]but-2-enedioate de méthyle **35a** sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 87 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9,92 (s, 1 H<sub>N</sub>), 7,58 (d, 1 H,  $J = 7$  Hz, H<sup>3</sup>), 7,45 (t, 1 H,  $J = 7$  Hz, H<sup>4</sup>), 7,13 (t, 1 H,  $J = 7$  Hz, H<sup>5</sup>), 6,82 (d, 1 H,  $J = 7$  Hz, H<sup>6</sup>), 5,73 (s, 1 H vinylique), 3,78 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

En remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le 2-[(2-cyanophényl)amino]but-2-enedioate de méthyle **35a** on obtient, le composé titre sous la forme d'un solide blanc. Rdt : 82%.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  11,67 (s, 1 H<sup>O</sup>), 8,84 (d, 1 H,  $J = 2 \text{ Hz}$ , H<sup>7</sup>), 8,80 (d, 1 H,  $J = 2 \text{ Hz}$ , H<sup>5</sup>), 7,07 (s, 1 H<sup>3</sup>),  
5 4,10 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

#### 8-fluoro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **36b**

En remplaçant dans l'exemple 1.1 la 2-méthoxybromoaniline par la 2-fluoroaniline, on obtient le 2-[(2-fluorophényl)amino]but-2-enedioate de méthyle  
10 **36a** sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 58 %.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,60 (s, 1 HN), 7,07 (m, 2 H, H<sup>5</sup> et H<sup>3</sup>), 6,94 (t, 1 H,  $J = 8 \text{ Hz}$ , H<sup>4</sup>), 5,54 (s, 1 H vinylique), 3,77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

En remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le 2-[(2-fluorophényl)amino]but-2-enedioate de méthyle **36a** on obtient, le composé titre  
15 sous la forme d'un solide blanc. Rdt : 91 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,09 (s, 1 H<sup>O</sup>), 8,10 (d, 1 H,  $J = 8 \text{ Hz}$ , H<sup>7</sup>), 7,41 (d, 1 H,  $J = 10 \text{ Hz}$ , H<sup>5</sup>), 7,32 (dd, 1 H,  $J = 8 \text{ et } 10 \text{ Hz}$ , H<sup>6</sup>), 6,98 (s, 1 H<sup>3</sup>), 4,06 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

#### 8-carboxamide-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **37b**

20 En remplaçant dans l'exemple 1.1 la 2-méthoxybromoaniline par l'anthralinamide, on obtient le 2-[(2-carboxamidephényl)amino]but-2-enedioate de méthyle **37a** sous la forme d'un solide blanc. Rdt : 94 %.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  11,00 (s, 1 HN), 7,62 (d, 1 H,  $J = 8 \text{ Hz}$ , H<sub>arom.</sub>), 6,36 (t, 1 H,  $J = 8 \text{ Hz}$ , H<sub>arom.</sub>), 7,08 (t, 1 H,  $J = 8 \text{ Hz}$ , H<sub>arom.</sub>), 6,75 (d, 1 H,  $J = 8 \text{ Hz}$ , H<sub>arom.</sub>),  
25 6,09 (m, 2 H, CONH<sub>2</sub>), 5,60 (s, 1 H vinylique), 3,80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,77 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

En remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le 2-[(2-carboxamidephényl)amino]but-2-enedioate de méthyle **37a** on obtient, le composé titre sous la forme d'un solide brun. Rdt : 78 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$

9,09 (s, 1 H<sup>O</sup>), 8,10 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, H<sup>7</sup>), 7,41 (d, 1 H,  $J = 10$  Hz, H<sup>5</sup>), 7,32 (dd, 1 H,  $J = 8$  et 10 Hz, H<sup>6</sup>), 6,98 (s, 1 H<sup>3</sup>), 4,06 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

#### 4-Hydroxy-8-nitro-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 86b

5 En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-nitro-4-phénylaniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(3-nitro-1,1'-biphényl-4-yl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **86a**. Rdt : 83%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 11,18 (large s, 1H, NH), 8,39 (s, 1H arom.), 7,72 (d, 1H,  $J = 8$  Hz, 1H arom.), 7,60-7,39 (m, 5H arom.), 6,82 (d, 1H,  $J = 8$  Hz, 1H arom.), 5,87 (s, 1H  
10 vinylique), 3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le composé 2-[(3-nitro-1,1'-biphényl-4-yl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **86a** (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 65%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 11,76 (large s, 1H, OH), 8,98 (s, 2H arom.), 7,75-7,46 (m, 5H arom.),  
15 7,09 (s, 1H arom.), 4,10 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

#### 8-Benzyloxy-4-hydroxy-5-trifluorométhyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 98b

En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-  
20 benzyloxy-5-trifluorométhyl-aniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(2-benzyloxy-5-trifluorométhyl-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **98a**. Rdt : 86%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,83 (large s, 1H, NH), 7,45-7,23 (m, 6H arom.), 6,99-7,69 (m, 2H arom.), 5,53 (s, 1H vinylique), 5,20 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

25 Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le composé 2-[(2-benzyloxy-5-trifluorométhyl-phényl)amino]-but-2-enedioate de méthyle **98a** (obtenu précédemment), on obtient le composé titre. Rdt : 58%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,46 (large s, 1H, OH), 7,67 (d, 1H,  $J = 8$  Hz, 1H arom.), 7,47-7,42 (d, 5H arom.), 7,10 (d, 1H,  $J = 8$  Hz, 1H arom.), 6,97 (s, 1H arom.), 5,36 (s,  
30 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**7-Bromo-4-hydroxy-2-carboxylate de méthyle 112b et 5-Bromo-4-hydroxy-2-carboxylate de méthyle 112b'**

- 5 En remplaçant dans l'exemple 1.1, la 2-méthoxy-4-bromoaniline par la 2-benzyloxy-5-trifluorométhyl-aniline, on obtient le produit intermédiaire 2-[(3-bromo-phényl)amino]-but-2-ènedioate de méthyle **112a**. Rdt : 83%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,62 (large s, 1H, NH), 7,28-7,05 (m, 3H arom.), 6,83-6,78 (m, 1H arom.), 5,48 (s, 1H vinylique), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).
- 10 Puis, en remplaçant dans l'exemple 1.2, l'intermédiaire **1k** par le composé -[(3-bromo-phényl)amino]-but-2-ènedioate de méthyle **112a** (obtenu précédemment), on obtient le mélange des deux composés titre. Rdt : 92%. Les deux isomères ont été séparés après benzylation (voir exemple 10, composés **112c** et **112d**).

15 **EXEMPLE 2**

**4,8-Dihydroxy-5-hydroxyméthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2h**

- Au 4-hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2g** (102mg, 0,3 mmole) solubilisé dans l'acétate d'éthyle, le méthanol ou
- 20 l'acide acétique dégazé (15ml), ajouter le palladium sur charbon (10%) (30mg) puis placer le tout sous hydrogène pour la nuit, à pression atmosphérique. Filtrer sur célite, laver deux fois avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 8/2 puis évaporer à sec. Triturer dans le diéthyl éther et filtrer pour obtenir le composé titre. Rdt : 97%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,83 (large s, 1H, OH), 9,43 (large s, 1H, OH), 7,30-
- 25 6,90 (m, 2H arom.), 6,51 (s, 1H arom.), 4,89 (s, 1H, OH), 3,97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,69 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**8-Hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15b**

Au 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** (0,3 mmole) solubilisé dans l'acétate d'éthyle, le méthanol ou l'acide acétique dégazé (15ml), ajouter le palladium sur charbon (10%) (30mg) puis placer le tout sous hydrogène pour la nuit, à pression atmosphérique. Filtrer sur  
5 célite, laver deux fois avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 8/2 puis évaporer à sec. Triturer dans le diéthyl éther et filtrer pour obtenir le composé titre. Rdt : 100%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, Méthanol-d<sub>4</sub>) : δ 8,14 (s, 1H arom.), 7,95 (d, 2H, J = 9Hz, 2H arom.), 7,80 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 4,47 (m, 1H arom.), 7,42 (d, 2H, J = 9Hz, 2H arom.), 7,22 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 4,17 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

10

#### **4,8-Dihydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18b**

En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par la 4-hydroxy-8-benzyloxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **18a**, on obtient de la même façon le produit  
15 titre. Rdt : 84%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,30 (large s, 1H, OH), 8,04 (m, 1H arom.), 7,63-7,22 (m, 6H arom.), 6,87 (s, 1H arom.), 4,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

#### **4,8-Dihydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18h**

20 En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par la 4-hydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **18g** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 95%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, Méthanol-d<sub>4</sub>) : δ 7,93 (m, 1H arom.), 7,65 (m, 1H arom.), 7,60 (m, 1H arom.), 7,40 (m, 1H arom.), 7,02-  
25 6,98 (m, 3H arom.), 4,07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

#### **4,8-Dihydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18j**

En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par la 4-hydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **18i** on obtient de la même façon  
30



le produit titre. Rdt : 51%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, Méthanol- $\text{d}_4$ ) :  $\delta$  7,90 (m, 1H arom.), 7,54 (m, 2H arom.), 7,39 (m, 2H arom.), 7,23 (m, 1H arom.), 7,02 (m, 1H arom.), 4,10 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

5 **4,8-Dihydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18p**

En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **18o** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 60%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,35 (s, 1H arom.), 8,95 (m, 2H arom.), 8,17-7,96 (m, 2H arom.), 7,69 (m, 1H arom.), 7,18 (m, 1H arom.), 4,10 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**4,8-Dihydroxy-6-benzyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 23b**

En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par la 8-benzyloxy-6-benzyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **23a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 95%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, Méthanol- $\text{d}_4$ ) :  $\delta$  7,69-6,94 (m, 8H arom.), 4,09 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,07 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

20 **8-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylate d'éthyle 59b**

En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par le 8-(benzyloxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylate d'éthyle **59a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 97%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, Méthanol- $\text{d}_4$ ) :  $\delta$  6,63-6,58 (t, 1H,  $J$  = 8Hz, 1H arom.), 6,52-6,49 (d, 1H,  $J$  = 8Hz, 1H arom.), 6,39-6,37 (d, 1H,  $J$  = 8Hz, 1H arom.), 4,21-4,14 (q, 2H,  $J$  = 7Hz,  $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$ ), 1,24-1,20 (q, 3H,  $J$  = 7Hz,  $\text{OCH}_2\text{-CH}_3$ ).

**[8-(hydroxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1H)-ylilène]acétate d'éthyle 60b**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par la [8-(benzyloxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1*H*)-ylilène]acétate d'éthyle **60a**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 62%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 10,25 (s, 1H, OH), 9,52 (large s, 1H, NHCO), 6,55-6,28 (m, 3H arom.), 5,18 (s, 1H, C=CH), 4,13-4,03 (q, 2H, *J* = 7Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,23-1,16 (t, 3H, *J* = 7Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### Acide 3-éthyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique **57c**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par l'acide 3-éthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique **57b** on obtient le produit titre. Rdt : 86 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12,02 (s, 1 H, OH), 9,64 (s, 1 H, OH), 8,01 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, Harom.), 7,43 (t, 1 H, *J* = 8 Hz, 1 H<sup>6</sup>), 7,34 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, Harom.), 3,64 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2,24 (dd, 2 H, *J* = 8 et 10 Hz, CH<sub>2</sub>), 1,34 (dd, 3 H, *J* = 8 et 10 Hz, CH<sub>3</sub>).

#### 3-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **68b**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par le 3-phényléthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **68a** on obtient le produit titre. Rdt : 85 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,16 (s, 1 H, OH), 7,96 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, Harom.), 7,18 (m, 7 H, 7 H arom.), 3,99 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,59 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3,34 (dd, 2 H, *J* = 8 et 10 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,84 (dd, 2 H, *J* = 8 et 10 Hz, CH<sub>2</sub>).

#### Acide 3-(3-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique **70c**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par le 3-(3'-*N*-(*ter*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **70b**, on obtient le produit titre. Rdt : 70 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12,14

(s, 1 H, OH), 9,42 (s, 1 H, OH), 7,38 (t, 1 H,  $J = 8$  Hz,  $H^6$ ), 7,24 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1  $H_{arom}$ ), 6,80 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1  $H_{arom}$ ), 5,24 (s, 2 HN), 3,52 (s, 1 H, OH), 3,22 (m, 2 H,  $CH_2O$ ), 3,35 (m, 3 H,  $CH_2$ ), 2,41 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 1,80 (m, 2 H,  $CH_2$ ).

5

**Acide 3-(3'-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-propyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 71c**

En remplaçant dans l'exemple 2 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par le 3-(3'-*N*-(*ter*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **71b**, on obtient le produit titre. Rdt : 70 %.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  7,50 (t, 1 H,  $J = 8$  Hz,  $H^6$ ), 7,24 (m, 2 H, 1 OH et 1  $H_{arom}$ ), 6,86 (d, 1 H,  $J = 9$  Hz, 1  $H_{arom}$ ), 6,64 (s, 2 HN), 4,41 (m, 2 H,  $CH_2N$ ), 3,35 (m, 3 H,  $CH_2$  et HN), 1,35 (m, 2 H,  $CH_2$ ), 1,66 (s, 9 H, 3  $CH_3$ ).

15

**5-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 73b**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par le 5-phényl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **73a** on obtient le produit titre. Rdt : 94 %.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  10,45 (s, 1 H, OH), 7,21 (m, 6 H, 6  $H_{arom}$ ), 7,12 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz,  $H_{arom}$ ), 6,88 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz,  $H_{arom}$ ), 4,96 (s, 2 H,  $NH_2$ ), 3,98 (s, 3 H,  $OCH_3$ ).

**5-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 74b**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par le 5-phényléthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **74a** on obtient le produit titre. Rdt : 76 %.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  9,15 (s, 1 H, OH), 7,18 (m, 7 H, 7  $H_{arom}$ ).

arom.), 6,88 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 4,04 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,96 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3,54 (t, 2 H,  $J = 9$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2,95 (t, 2 H,  $J = 9$  Hz, CH<sub>2</sub>).

5 **5-hydroxypropyl-8-amino-4-hydroxy quinoléine-2-carboxylate de méthyle 75b**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par le 5-(3'-benzyloxyprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **75a** on obtient le produit titre. Rdt : 64 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 10,54 (s, 1 H, OH), 7,32 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 6,90 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 6,88 (s, 1 H, H<sup>3</sup>), 5,42 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 4,00 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,86 (s, 1 H, OH), 3,44 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 2,71 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 1,80 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

15 **5-(3'-N-(terbutoxycarbonyl)aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 76b**

En remplaçant dans l'exemple 2, le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par le 5-(3'-N-(terbutoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **76a** on obtient le produit titre. Rdt : 79 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,34 (s, 1 H, OH), 7,40 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 6,96 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 6,90 (s, 1 H, H<sup>3</sup>), 5,33 (s, 1 H, NH), 4,06 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,47 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3,30 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 1,82 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

25 **5-pipéridin-1-yl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 77a**

En remplaçant dans l'exemple 2, le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par le 5-pipéridin-1-yl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **77a**, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 82 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,42 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,22 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 6,84 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 5,09

(s, 2 H<sub>N</sub>), 4,00 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,17 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 2,88 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 1,85 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>).

**5-pipérazin-1-yl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 78b**

5 En remplaçant dans l'exemple 2 le 4-hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2g** par le 5-(N-(N-benzyl)pipérazinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **78a**, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 61 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 10,82 (s, 1 H, OH), 7,40 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,12 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, H<sub>arom.</sub>),  
10 6,92 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, H<sub>arom.</sub>), 5,50 (s, 2 H, H<sub>2</sub>N), 5,02 (s, 1 H, NH), 3,99 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,10 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 2,98 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 2,70 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 2,51 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

**4,6-dihydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 79c**

15 En remplaçant dans l'exemple 2, le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par le 6-benzyloxy-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **79b**, on obtient le produit titre. Rdt : 85 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11,10 (s, 1 OH), 9,66 (s, 1 OH), 7,33 (s, 1 H<sup>3</sup>), 6,51 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, H<sup>5</sup>), 6,44 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, H<sup>7</sup>), 5,90 (s, 2 H<sub>N</sub>), 3,86 (s, 3  
20 H, OCH<sub>3</sub>).

**6-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 118b**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par le 6-phényléthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **118a** on obtient le produit titre. Rdt : 92 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 11,43 (s, 1 H, OH), 7,43 (s, 1 H, H<sub>arom.</sub>), 7,24 (m, 5 H, 5 H<sub>arom.</sub>), 7,15 (s, 1 H, H<sub>arom.</sub>), 5,89 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3,93 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2,95 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>).

**6-(3'-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 119b**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par le 6-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **119a**, on obtient le produit titre. Rdt : 78 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11,51 (s, 1 HO), 7,40 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,09 (d, 1 H, J = 2 Hz, 1 Harom.), 6,77 (d, 1 H, J = 2 Hz, 1 Harom.), 5,86 (s, 2 HN), 4,48 (s, 1 HO), 3,94 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,42 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 2,73 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,78 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

10

**6-(3'-N-(tert-butoxycarbonyl)aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 121b**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par le 6-(3'-N-(tert-butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **121a**, on obtient le produit titre. Rdt : 73 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,22 (s, 1 HO), 7,70 (s, 1 H<sup>3</sup>), 6,97 (m, 2 Harom), 4,64 (s, 2 HN), 4,02 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 1 HN), 3,15 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 2,70 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,84 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,66 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub>).

20

**6-(3'-pyridinyl)éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 122b**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par le 6-(3'-pyridinyléthynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **122a**, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 82 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 8,45 (s, 1 H, Harom.), 8,40 (d, 1 H, J = 2 Hz, Harom.), 7,69 (d, 1 H, J = 5 Hz, 1 Harom.), 7,34 (m, 2 H, 2 Harom.), 7,13 (s, 1 H, 1 Harom.), 6,83 (s, 1 H, 1 Harom.), 5,90 (s, 2 HN), 3,92 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2,97 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>).

30

**6-(5'-cyanopentyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 123b**

En remplaçant dans l'exemple 2, le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par le 6-(5'-cyanopent-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **123a**, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 78 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11,42 (s, 1 H, OH), 7,43 (s, 1 H<sub>arom.</sub>), 7,11 (s, 1 H<sub>arom.</sub>), 6,79 (s, 1 H<sub>arom.</sub>), 5,48 (s, H<sub>2</sub>N), 3,92 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2,65 (t, 4 H, *J* = 7 Hz, 2 CH<sub>2</sub>), 1,62 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 1,43 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

10

**6-cyano-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 120b**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par le 6-cyano-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **120a**, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orangé. Rdt : 41 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12,13 (s, 1 H, OH), 7,64 (s, 1 H, H<sub>arom.</sub>), 7,65 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,05 (s, 1 H, H<sub>arom.</sub>), 3,95 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

15

**Chlorhydrate d'acide 6-*N*-(*N*-méthylpipérazinyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 124b**

20

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par le chlorhydrate d'acide 6-*N*-(*N*-méthylpipérazinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique **124a**, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 88 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12,12 (s, 1 H, OH), 11,13 (s, 1 H, OH), 7,28 (s, 1 H<sup>3</sup>), 6,62 (s, 1 H, H<sub>arom.</sub>), 6,59 (s, 1 H, H<sub>arom.</sub>), 6,29 (s, 2 H, H<sub>2</sub>N), 3,42 (m, 5 H, 1 H et 2 NCH<sub>2</sub>), 3,30 (s, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2,65 (m, 3 H, CH<sub>3</sub>).

25

**6-(pipéridin-1-yl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 125b**

30

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par le 6-(pipéridin-1-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **125a**, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 82 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11,02 (s, 1 H, OH), 7,35 (s, 1 H<sup>3</sup>), 6,71 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, Harom.), 6,57 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, Harom.), 6,57 (s, 2 HN), 3,91 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,28 (m, 4 H, 2 NCH<sub>2</sub>), 1,66 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>).

10 **6-(pipérazin-1-yl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 126b**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par le 6-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **126a**, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 58 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11,32 (s, 1 H, OH), 7,30 (s, 1 H<sup>3</sup>), 6,88 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, Harom.), 6,62 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, Harom.), 6,50 (s, 2 H, H<sub>2</sub>N), 5,32 (s, 1 H, NH), 3,96 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,00 (m, 4 H, 2 NCH<sub>2</sub>), 2,60 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>).

**6,8-diamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 32c**

20 En remplaçant dans l'exemple 2 le 4-hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2g** par le 6-amino-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **32b**, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 87 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11,82 (s, 1 H, OH), 7,13 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,03 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, Harom.), 6,90 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, Harom.), 5,20 (s, 2 H, H<sub>2</sub>N), 5,00 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3,99 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

**6-(*N*-anilino)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 33b**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 4-hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2g** par le 6-(1-anilino)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **33a**, on obtient le composé titre sous la forme



d'un solide orange. Rdt : 81 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,51 (s, 1 H, OH), 7,48 (m, 2 H, 2 Harom.), 7,68 (s, 1  $\text{H}^3$ ), 7,40 (m, 3 H, 3 Harom.), 7,20 (m, 2 H, 2 Harom.), 5,74 (s, 1 H, 1NH), 5,40 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 4,01 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

5 **Acide 7-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 34d**

En remplaçant dans l'exemple 2, le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par le 6-(*N*-pipéridinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **34c**, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 32 %.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$

10 10,26 (s, 1 H, OH), 7,42 (m, 6 H, 6 Harom.), 6,98 (d, 1 H,  $J = 2$  Hz, Harom.), 6,48 (s, 1  $\text{H}^3$ ), 5,32 (s, 2 HN).

**Chlorhydrate de l'acide 4-(*N*-méthylamino)-8-amino-quinoléine-2-carboxylique 38d**

15 En remplaçant dans l'exemple 2, le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par le 4-(*N*-méthylamino)-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **38c**, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 82 %.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  9,46 (s, 1 H, OH), 7,82 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1 Harom.), 7,49 (t, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1  $\text{H}^6$ ), 7,28 (d, 1

20 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 7,15 (s, 1  $\text{H}^3$ ), 3,15 (s, 3 HN).

**Acide 3-(*N*-morpholinométhyl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique 39b**

25 En remplaçant dans l'exemple 2 le 4-hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2g** par l'acide 3-(*N*-morpholinométhyl)-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique **39a**, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide beige. Rdt : 30 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  12,05 (s, 1 H, OH), 11,03 (s, 1H, OH), 10,30 (s, 1H, OH), 7,55 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1 Harom.), 7,20 (m, 2 H, 2 Harom.), 4,51 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3,75 (m, 8 H, 4  $\text{CH}_2$ ).

**Acide 3-(N-pyrrolidinométhyl)-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 40a**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par l'acide 3-(N-pyrrolidinométhyl)-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique **40a**, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide beige. Rdt : 30 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11,00 (s, 1 H, OH), 10,69 (s, 1H, OH), 10,37 (s, 1H, OH), 7,56 (dd, 1 H, *J* = 2 et 8 Hz, 1 H<sub>arom.</sub>), 7,16 (m, 2 H, 2 H<sub>arom.</sub>), 4,57 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3,37 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 1,88 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>).

10

**8-diméthylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxyate de méthyle 41b**

En remplaçant dans l'exemple 2 le 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par le 8-diméthylamino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **41a**, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 74 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,77 (s, 1 H, OH), 8,05 (dd, 1 H, *J* = 2 et 8 Hz, 1 H<sub>arom.</sub>), 7,45 (dd, 1 H, *J* = 2 et 8 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,31 (t, 1 H, *J* = 8 Hz, 1 H<sup>6</sup>), 6,96 (s, 1 H<sup>3</sup>), 4,03 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2,78 (s, 6 H, 2 NCH<sub>3</sub>).

15

**8-Amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 86c**

En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par la 4-hydroxy-8-nitro-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **86b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 98%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 11,44 (large s, 1H, OH), 7,73-7,40 (m, 7H arom.), 7,23 (s, 1H arom.), 6,07 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

25

**8-Hydroxy-4-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 87b**

En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par la 8-benzyloxy-4-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **87a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 93%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,51-7,48 (m, 3H arom.), 7,17-7,12 (m, 1H arom.), 3,95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,29 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,28-3,25 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 3,15-3,13 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>).

#### 8-Amino-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **92c**

En remplaçant dans l'exemple 2, 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par la 8-nitro-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **92b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 93%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,07 (s, 1H arom.), 7,53-7,21 (m, 7H arom.), 6,92 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

#### 15 8-Amino-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **93b**

En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par la 8-Amino-4-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **93a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 93%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,97(s, 1H arom.), 7,45-7,32 (m, 2H arom.), 6,92 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 5,20 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,05 (t, 2H, *J* = 7Hz, CH<sub>2</sub>), 1,77-1,74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,36-1,31(m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>), 0,90 (t, 3H, *J* = 7Hz, CH<sub>3</sub>).

#### 8-Amino-4-(2-phényléth-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **94b**

25 En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par la 8-amino-4-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **94a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 90%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,97 (s, 1H arom.), 7,45-7,22 (m, 7H arom.), 6,94 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 5,19 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,41-3,36(m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,33-3,04(m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**8-Amino-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 95b**

En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par la 8-nitro-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **95a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 79%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,97(s, 1H arom.), 7,43-7,27 (m, 2H arom.), 6,93 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,30 (large s, 1H, NH), 4.03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,27-3,24 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,09 (t, 2H,  $J = 6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2,01-1,95 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,46 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ).

**8-Amino-4-(3-hydroxy-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 96b**

En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par la 4-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **96a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 48%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,01(s, 1H arom.), 7,43-7,27 (m, 2H arom.), 6,93 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,18 (large s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,81-3,76 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,19 (t, 2H,  $J = 6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2,08-2,01 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

**4-(3-Acétyl-aminoprop-1-ynyl)-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 97b**

En remplaçant dans l'exemple 2, 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par la 4-(3-acétyl-aminoprop-1-ynyl)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **97a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 54%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,97(s, 1H arom.), 7,45-7,27 (m, 2H arom.), 6,95 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,67 (s, 1H, NH), 5,25 (large s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4.38 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,41 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ).

**8-Hydroxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 99b**

En remplaçant dans l'exemple 2, 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par la 8-benzyloxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **99a** on obtient de la même façon le produit  
5 titre. Rdt : 92%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,64 (s, 1H arom.), 7,47 (m, 2H arom.), 7,18 (s, 1H arom.), 4,04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,01-3,99 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>), 3,34-3,31 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>).

**8-Hydroxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 100b**

10 En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par la 8-benzyloxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **100a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 89%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,57 (s, 1H arom.), 7,45-7,42 (m, 2H arom.), 7,23 (m, 1H arom.), 4,04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,36-3,31 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-  
15 CH<sub>2</sub>), 1,86-1,71 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>).

**8-Amino-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 101b**

En remplaçant dans l'exemple 2, 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par la 8-nitro-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **101a** on obtient de la même façon le produit  
20 titre. Rdt : 77%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,59 (s, 1H arom.), 7,33-7,27 (s, 1H arom.), 6,88 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 5,13 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,25-3,21 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 1,90-1,68 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>).

**4-Hydroxy-8-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 108a**

25 En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par la 4-benzyloxy-8-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **105a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 95%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,30 (large s,

1H, OH), 7,84-7,81 (m, 1H arom.), 7,50-7,42 (m, 2H arom.), 6,99 (large s, 1H arom.), 3,95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,32-3,25 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>).

**8-Hydroxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle**  
5 **110b**

En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par la 8-benzyloxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **110a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 81%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,65 (large s, 1H, OH), 7,55-7,44 (m, 3H arom.), 7,16-7,12 (m, 1H arom.), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 10 3,29-3,25 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 2,67-2,63 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 2,31 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

**7-acétylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 116b**

15 En remplaçant dans l'exemple 2, la 8-benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15a** par la 7-acétylamino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **116a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 82%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 12,06 (large s, 1H, OH), 10,36 (large s, 1H, NH), 8,46 (s, 1H arom.), 8,02 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,34 (d, 20 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 6,60 (s, 1H arom.), 3,96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,14 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

**EXEMPLE 3**

25 **4,8-Dihydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2c**

Dissoudre 172 mg (0,443mmole) de 4-hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2b** dans 3 ml de dichlorométhane et additionner 0,18 ml (1,33 mmole) de diméthylaniline. Ajouter 239 mg (1,79 mmole) de chlorure d'aluminium en poudre et laisser agiter à température ambiante pendant 1 à 2 30 heures. Evaporer à sec, ajouter 15 ml d'acide chlorhydrique 1N et triturer. Filtrer

le précipité formé, le triturer dans 15 ml de diéthyl éther et filtrer. On récupère 110mg (0,37 mmole) du composé titre. Rdt : 84%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  11,44 (large s, 1H, OH), 9,59 (large s, 1H, OH), 7,40 (m, 1H arom.), 7,04 (m, 1H arom.), 6,56 (m, 1H arom.), 3,96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

5

**4,8-Dihydroxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2m**

En remplaçant dans l'exemple 3, la 4-hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate **2b** de méthyle par la 4-hydroxy-6-bromo-8-benzyloxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **2l**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 93%.

10  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  7,67 (s, 1H arom.), 7,27 (s, 1H arom.), 7,00 (large s, 1H arom.).

**4,8-Dihydroxy-6-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18l**

15 En remplaçant dans l'exemple 3, la 4-hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2b** par la 4-hydroxy-6-(4-chloro-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **18k** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 80%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, Méthanol- $\text{d}_4$ ) :  $\delta$  8,04 (m, 1H arom.), 7,75-7,51 (m, 6H arom.), 4,15 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

20 **4,8-Dihydroxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18n**

En remplaçant dans l'exemple 3, la 4-hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2b** par la 4-hydroxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **18m** on obtient de la même façon  
25 le produit titre. Rdt : 91%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  7,97 (s, 1H arom.), 7,82 (m, 1H arom.), 7,74 (m, 2H arom.), 7,47 (m, 1H arom.), 7,06 (m, 1H arom.), 4,14 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**Acide 8-hydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique 4b**

En remplaçant dans l'exemple 3, la 4-hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2b** par la 8-benzyloxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **5b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :  
5 93%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13,04 (large s, 1H, COOH), 10,52 (large s, 1H, OH), 8,62 (d, 1H, J = 9Hz, 1H arom.), 8,28 (d, 1H, J = 9Hz, 1H arom.), 7,97(d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,19(d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.).

**5,7-Dichloro-4,8-dihydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 44c**

10 En remplaçant dans l'exemple 3, la 4-hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2b** par la 8-benzyloxy-5,7-dichloro-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **44b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 88%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 7,57 (m, 1H arom.), 7,29 (m, 1H arom.), 3,96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

15

**3-Bromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 52b**

En remplaçant dans l'exemple 3, la 4-hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2b** par la 8-benzyloxy-3-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **52a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :  
20 80%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 11,07 (large s, 2H, 2OH), 7,60-7,57 (dd, J = 1Hz et J = 8Hz, 1H arom.), 7,29-7,24 (t, J = 7,8Hz, 1H arom.), 7,20-7,17 (dd, J = 1Hz et J = 8Hz, 1H arom.), 3,93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**3,7-Dibromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 56b**

25 En remplaçant dans l'exemple 3, la 4-hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2b** par la 8-benzyloxy-3,7-dibromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **56a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 85%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 12,40 (large s, 1H, OH), 10,67 (large s, 1H, OH), 7,60-7,52 (m, 2H arom.), 3,94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).



**4-(3-Benzoyl-aminoprop-1-yl)-8-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 85d**

En remplaçant dans l'exemple 3, la 4-hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2b** par la 8-benzyloxy-4-(3-benzoyl-aminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **85c** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 85%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8,49 (s, 1H, OH.), 8,06 (s, 1H arom.), 7,76-7,20 (m, 8H arom.), 6,21 (large s, 1H, NH), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,67-3,57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,23 (t, 2H, J = 7,8Hz, CH<sub>2</sub>), 2,19-2,12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

10 **EXEMPLE 4**

**4-Hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2u**

Dissoudre la 4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2r** (295mg, 1,21mmole) dans le méthanol (10ml). Ajouter le Pd/C à 10% (18mg) puis hydrogéner à pression atmosphérique pendant 2h à température ambiante. Filtrer la solution sur célite et évaporer le filtrat. Purifier le brut réactionnel par chromatographie sur colonne de gel de silice, éluant : Hex/AcOEt, 1/1 puis AcOEt. Rdt : 93%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,37-7,28 (m, 3H arom.), 5,96 (s, 1H arom.), 3,93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

20

**4-Hydroxy-5-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2v**

En remplaçant dans l'exemple 4, la 4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4-hydroxy-5-méthyl-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2s**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 68%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,31 (large s, 1H, OH), 7,04 (large s, 1H arom.), 7,01 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 6,81 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 5,68 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

25

**4-Hydroxy-6-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2w**

En remplaçant dans l'exemple 4, la 4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4-hydroxy-6-méthyl-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2t**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 46%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,36 (s, 1H arom.), 7,09 (s, 1H arom.), 6,75 (s, 1H arom.), 5,88 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### **4-Hydroxy-6 amino-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2q**

En remplaçant dans l'exemple 4, la 4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4-hydroxy-8-méthoxy-6-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2p**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 93%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 6,85 (d, 1H, J = 2Hz, 1H arom.), 6,79 (s, 1H arom.), 6,53 (d, 1H, J = 2Hz, 1H arom.), 3,95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,84 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>).

#### **8-Amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 5f**

En remplaçant dans l'exemple 4, la 4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4-chloro-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **8c**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 18%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,15 (m, 2H arom.), 7,43 (m, 1H arom.), 7,16 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 6,95 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 5,18 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

#### **8-Amino-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15d**

En remplaçant dans l'exemple 4, la 4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-nitro-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15c**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 73%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,19 (s, 1H arom.), 7,87 (d, 2H, J = 7Hz, 2H arom.), 7,63 (large s, 1H, NH), 7,38 (m, 1H, 1H arom.), 7,26 (d, 2H, J = 7Hz, 2H arom.), 7,03

(large d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,90 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,24 (large s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4,02 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**4-(*N*-méthylamino)-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 132 c**

- 5 En remplaçant dans l'exemple 4, le 4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2r** par le 4-(*N*-méthylamino)-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **132b** on obtient le produit titre. Rdt : 96 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,32 (t, 1 H,  $J = 8\text{ Hz}$ ,  $\text{H}^6$ ), 7,27 (s, 1 H,  $\text{H}^3$ ), 6,93 (d, 1 H,  $J = 8\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 6,90 (d, 1 H,  $J = 8\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 5,10 (s, 3 H,  $\text{NH}_2$  et  $\text{NH}$ ), 4,02 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ),  
10 3,15 (d, 3 H,  $J = 3\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ).

**EXEMPLE 5**

**4-Hydroxy-6-iodo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2j**

- 15 La 4-hydroxy-6-amino-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2q** (126mg, 0,51mmole) est mis en suspension dans l'eau glacée (2ml). Rajouter l'acide sulfurique concentré (0,3ml). A  $0^\circ\text{C}$ , rajouter le nitrite de sodium (39mg, 0,57mmole). Laisser tourner à cette température pendant 1h. Rajouter ensuite goutte à goutte l'iodure de potassium (115mg, 0,69mmole) dissout dans l'eau  
20 (2ml). Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à  $70^\circ\text{C}$  pendant 1h. Extraire le milieu aqueux avec le chlorure de méthylène. Séchage sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtration et évaporer les solvants organiques. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice éluant,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  : 9/1. Rdt : 55%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,33 (large s, 1H, OH), 8,26 (d, 1H,  $J =$   
25 2Hz, 1H arom.), 7,31 (d, 1H,  $J = 2\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,98 (s, 1H, H arom.), 3,89 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**EXEMPLE 6**

**Acide 4,8-dihydroxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylique 3k**

Mélanger dans un ballon l'iodure de potassium (340mg, 2,05mmole), l'acide phosphorique (410mg, 4,18mmole) et la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** (160mg, 0,52mmole). Chauffer ce mélange à 60°C afin de former une boue puis rajouter 5 gouttes d'acide phosphorique à 85% dans l'eau. Chauffer alors à 160°C pendant 36h. Laisser refroidir et rajouter de l'eau (10ml). Agiter à froid pendant 30mn puis filtrer le précipité. Laver le précipité à l'isopropanol. Rdt : 79%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,08 (large s, 3H, COOH et 2xOH), 7,67 (s, 1H arom.), 7,27 (s, 1H arom.), 7,00 (large s, 1H arom.).

10

**Acide 4,8-dihydroxy-5-méthyl- 4-quinoléine-2-carboxylique 3e**

En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par la 4-hydroxy-5-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2e** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 96%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,54 (large s, 1H, COOH), 7,01-6,94 (m, 2H arom.), 6,73 (s, 1H arom.), 2,68 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

15

**Acide 4,8-dihydroxy-5,7-dichloro-quinoléine-2-carboxylique 3i**

En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par la 4-hydroxy-5,7-dichloro-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2i**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 82%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12,51 (large s, 1H, COOH), 10,81 (large s, 2H, 2xOH), 7,65 (s, 1H arom.), 7,43 (large s, 1H arom.).

20

**Acide 4,8-dihydroxy-6-iodo-quinoléine-2-carboxylique 3j**

En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par la 4-hydroxy-6-iodo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2j**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 54%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) : δ 11,06 (large s, 1H, COOH), 7,87 (s, 1H arom.), 7,39 (s, 1H arom.), 6,90 (large s, 1H arom.).

30

**Acide 4,8-dihydroxy-6-méthyl-quinoléine-2-carboxylique 3n**

En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par la 4-hydroxy-6-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2n** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 95%.  
5  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  7,37 (m, 1H arom.), 7,02 (m, 1H arom.), 6,97 (s, 1H arom.), 2,39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**Acide 8-hydroxy-4-phényl-quinoléine-2-carboxylique 10b**

10 En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par la 8-méthoxy-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **9b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 62%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  12,90 (large s, 1H, COOH), 10,31 (large s, 1H, OH), 8,01 (s, 1H arom.), 7,64-7,59 (m, 6H arom.), 7,40-7,25 (m, 2H arom.).

15

**Acide 8-hydroxy-4-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique 10c**

En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par la 8-méthoxy-4-(4-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **9c** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 53%.  
20  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  12,59 (large s, 1H, COOH), 10,33 (large s, 1H, OH), 8,02 (s, 1H arom.), 7,70-7,62 (m, 5H arom.), 7,37-7,26 (m, 2H arom.).

**Acide 4,8-dihydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique 19f**

En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par la 4-hydroxy-6-phényl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **18f** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 99%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  7,81-7,71 (m, 3H arom.), 7,52-7,45 (m, 4H arom.), 6,98 (s, 1H arom.).

25

**Acide 4,8-dihydroxy-6-propyl-quinoléine-2-carboxylique 19r**

En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par la 4-hydroxy-8-méthoxy-6-propyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **18r** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :  
5 34%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,38 (s, 1H arom.), 7,03 (s, 2H arom.), 2,65 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,92 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

**Acide 8-hydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylique 19t**

En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par la 8-méthoxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **18t** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 65%. <sup>1</sup>H-RMN  
10 (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,15 (large s, 1H, COOH), 8,43 (d, 1H, J = 9Hz, 1H arom.), 8,17 (d, 1H, J = 9Hz, 1H arom.), 7,63-7,47 (m, 6H arom.), 7,31 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.).

15

**Acide 4,8-dihydroxy-6-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylique 22a**

En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par la 4-hydroxy-8-méthoxy-6-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **21a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :  
20 61%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,40 (d, 1H, J = 2 Hz, 1H arom.), 7,29-7,14 (m, 5H arom.), 7,07 (d, 1H, J = 2 Hz, 1H arom.), 6,96 (s, 1H arom.), 2,99-2,90 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>).

**Acide 4,8-dihydroxy-6-heptyl-quinoléine-2-carboxylique 22b**

En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par la 4-hydroxy-8-méthoxy-6-heptyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **21b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :  
25 48%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,37 (s, 1H arom.), 7,02 (s, 2H arom.), 2,67 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,28 (m, 8H, 4xCH<sub>2</sub>), 0,85 (m, 3H, CH<sub>3</sub>).

30

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(benzylamino-méthyl)-quinoléine-2-carboxylique 26a**

En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par la 6-(benzylamino-méthyl)-4-hydroxy-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **25a** on obtient de la même façon le produit  
5 titre. Rdt : 67%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,76 (s, 1H arom.), 7,45 (m, 5H arom.), 7,27 (m, 1H arom.), 6,99 (m, 1H arom.), 4,21 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>).

**Acide 5-(4-chlorophényl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 81b**

En remplaçant dans l'exemple 6, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 5-(4-chlorophényl)-8-méthoxyhydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **81a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :  
10 60%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13,05 (large s, 1H, CO<sub>2</sub>H), 10,40 (large s, 1H, OH), 8,42 (d, 1H, J = 9Hz, 1H arom.), 8,18 (d, 1H, J = 9Hz, 1H arom.), 7,65-7,49 (m, 5H arom.), 7,32 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.).

15

**EXEMPLE 7****Acide 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylique 3u**

Dissoudre la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** (150mg, 069mmole) dans une solution HCl 2N dans l'eau (10 ml). Chauffer à 60°C  
20 pendant une nuit. Laisser refroidir et filtrer le précipité formé. Rdt : 60%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, D<sub>2</sub>O) : δ 7,52 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,17 (m, 1H arom.), 6,99 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 6,93 (s, 1H arom.).

25 **Chlorhydrate d'acide 4,8-dihydroxy-6-(3-amino-propyl)-quinoléine-2-carboxylique 22c**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** par la 4,8-dihydroxy-6-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **21c** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 92%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,73 (large s, 1H, COOH),

8,01 (large s, 3H,  $\text{NH}_3^+$ ), 7,44 (s, 1H arom.), 7,11 (s, 2H arom.), 2,80 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 1,92 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique 22d**

- 5 En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** par la 4,8-dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **21d** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 50%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7,59 (m, 1H arom.), 7,11 (m, 2H arom.), 3,60 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,74 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,94 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

10

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-quinoléine-2-carboxylique 19g**

- En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** par la 4,8-dihydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **18h** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 15 90%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7,83 (s, 1H arom.), 7,71-7,68 (m, 2H arom.), 7,55 (m, 1H arom.), 7,29 (s, 1H arom.), 7,09-7,06 (m, 2H arom.), 3,82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-quinoléine-2-carboxylique 19i**

- 20 En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** par la 4,8-dihydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **18j** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 90%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7,81 (m, 1H arom.), 7,55-7,35 (m, 4H arom.), 7,25 (m, 1H arom.), 7,06 (s, 1H arom.), 2,43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

25

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique 19k**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** par la 4-hydroxy-6-(4-chloro-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **18k** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :



70%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,79 (m, 1H arom.), 7,76-7,72 (m, 2H arom.), 7,58-7,54 (m, 2H arom.), 7,48 (m, 1H arom.), 6,92 (large s, 1H arom.).

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique 19m**

5 En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** par la 8-benzyloxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **18m** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 80%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,97 (m, 1H arom.), 7,82 (m, 1H arom.), 7,74 (m, 2H arom.), 7,47 (m, 1H arom.), 7,06 (large s, 1H arom.).

10

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylique 19o**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** par la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **18o** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 70%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,90 (s, 1H arom.), 8,59 (m, 1H arom.), 8,15-8,09 (m, 1H arom.), 7,82 (m, 1H arom.), 7,55-7,45 (m, 2H arom.), 6,82 (m, 1H arom.).

15

**Acide 4,8-dihydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylique 19a**

20 En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** par le 4,8-dihydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **18b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 83%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,01 (large s, 1H, OH), 9,93 (large s, 1H, OH), 7,24-7,10 (m, 6H arom.), 6,79 (m, 1H arom.), 6,40 (s, 1H arom.).

25

**Acide 4,8-dihydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique 3c**

En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par le 4,8-dihydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2c** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 85%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz,

DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7,49 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,04 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,84 (s, 1H arom.).

**Acide 8-méthoxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique 4g**

5

En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-méthoxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **5c** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 88%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  13,2 (large s, 1H, COOH), 8,59 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H arom.), 8,26 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H arom.) 7,99 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,25 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 4,04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

10

**Acide 4,8-dihydroxy-5-hydroxyméthyl-4-quinoléine-2-carboxylique 3g**

En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4,8-dihydroxy-5-hydroxyméthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2h** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 82%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7,13-7,07 (m, 2H arom.), 6,98 (s, 1H arom.), 2,72 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

15

20 **Acide 4-hydroxy-5-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylique 3v**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4-hydroxy-5-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2v**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 56%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  11,36 (large s, 1H, COOH), 7,37 (large s, 1H arom.), 7,00 (d mal résolu, 1H arom.), 6,74 (d mal résolu, 1H arom.), 2,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

25

**Acide 4-hydroxy-6-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylique 3w**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4-hydroxy-6-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de

30

méthyle **2w**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 67%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO) : δ 11,45 (large s, 1H, COOH), 7,37 (large s, 1H arom.) , 7,02 (s, 1H arom.), 6,68 (s, 1H arom.), 2,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

5     **Acide 4-hydroxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylique 3x**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4-hydroxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2x**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 32%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,13 (m, 2H arom.), 7,42 (m, 1H arom.), 7,07 (m, 1H arom.).

10

**Acide 8-hydroxy-4-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylique 14a**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** par la 8-hydroxy-4-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **13a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 65%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,14 (large s, 1H, COOH), 7,75(m, 1H arom.), 7,67-6,58 (m, 2H arom.), 7,22-7,17(m, 3H arom.), 6,96 (m, 3H arom.), 3,45-3,34 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>).

15

**Chlorhydrate     d'acide             8-hydroxy-4-(3-amino-propyl)-quinoléine-2-carboxylique 14b**

20    En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** par le 8-hydroxy-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **13b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 83%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,26 (large s, 1H, COOH), 8,07 (large s, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 8,03 (s, 1H arom.), 7,67 (m, 2H arom.), 7,22 (s, 1H arom.), 3,47 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,93 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

25

**Acide 8-hydroxy-4-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique 14c**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** par le 8-hydroxy-4-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **13c** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 83%. <sup>1</sup>H-RMN

30

(200 MHz, Méthanol- $d_4$ ) :  $\delta$  8,12 (s, 1H arom.), 7,73-7,60 (m, 2H arom.), 7,20 (s, 1H arom.), 3,72 (m, 2H,  $CH_2$ ), 3,34 (m, 2H,  $CH_2$ ), 2,03 (m, 2H,  $CH_2$ ).

#### Acide 4-amino-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 17'a

- 5 En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4-amino-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 17a on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 48%.  $^1H$ -RMN (300 MHz, Méthanol- $d_4$ ) :  $\delta$  7,94 (d, 1H,  $J = 8$ Hz, 1H arom.), 7,73 (m, 1H arom.), 7,58 (s, 1H arom.), 7,51 (d, 1H,  $J = 8$ Hz, 1H arom.).

10

#### Acide 4,8-diamino-quinoléine-2-carboxylique 17'b

- En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4,8-diamino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 17b, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 62%.  $^1H$ -RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7,53-7,40 (m, 2H arom.), 7,20 (s, 1H arom.), 7,16 (d, 1H,  $J = 9$ Hz, 1H arom.).
- 15

#### Chlorhydrate d'acide 4-hydroxy-8-(2H-tétrazol-5-yl)-quinoléine-2-carboxylique 62b

- 20 En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par le 4-hydroxy-8-(2H-tétrazol-5-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 62a, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 64%.  $^1H$ -RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$  +  $D_2O$ ) :  $\delta$  8,48-8,38 (m, 2H arom.), 7,56-7,48 (m, 1H arom.), 6,75 (s, 1H arom.).

25

#### Acide 3-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 68c

- En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 3u par le 3-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 68b, on obtient le produit titre. Rdt : 92 %.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ) :  $\delta$  12,14 (s, 1 H, OH), 9,16 (s, 1 H, OH), 7,36 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz,
- 30

Harom.), 7,22 (m, 6 H, 7 H arom.), 6,89 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 4,68 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3,21 (dd, 2 H,  $J = 8$  et 10 Hz, CH<sub>2</sub>), 2,78 (dd, 2 H,  $J = 8$  et 10 Hz, CH<sub>2</sub>).

**Chlorhydrate d'acide 3-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 71c**

En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **3u** par le 3-(3'-*N*-(*tert*butoxycarbonyl)aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique **71b**, on obtient le produit titre. Rdt : 82 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) :  $\delta$  7,50 (t, 1 H,  $J = 8$  Hz, H<sup>6</sup>), 7,24 (m, 2 H, 1 OH et 1 Harom), 6,86 (d, 1 H,  $J = 9$  Hz, 1 Harom.), 6,64 (s, 2 HN), 4,41 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3,35 (m, 3 H, CH<sub>2</sub> et HN), 1,35 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,66 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub>).

**Acide 5-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 74c**

En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **3u** par le 5-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **74b** on obtient le produit titre. Rdt : 84 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  9,15 (s, 1 H, OH), 7,24 (m, 7 H, 7 H arom.), 7,04 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 6,93 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 4,96 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3,42 (t, 2 H,  $J = 9$  Hz, CH<sub>2</sub>), 2,83 (t, 2 H,  $J = 9$  Hz, CH<sub>2</sub>).

**Acide 5-hydroxypropyl-8-amino-4-hydroxy quinoléine-2-carboxylique 75c**

En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **3u** par le 5-(3'-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **75b** on obtient le produit titre. Rdt : 46 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  11,48 (s, 1 H, 1 OH), 10,65 (s, 1 H, OH), 7,18 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 7,02 (s, 1 H, H<sup>3</sup>), 6,80 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 5,65 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 3,24 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 2,62 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 1,71 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

**Chlorhydrate d'acide 5-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 76c**

En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **3u** par le 5-(3'-*N*-(*tert*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **76b** on obtient le produit titre.

Rdt : 71 %.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  12,17 (s, 1 H, OH), 9,22 (s, 1 H), 8,75 (s, 3 H), 7,14 (d, 1 H,  $J = 8 \text{ Hz}$ , Harom.), 7,06 (s, 1 H<sup>3</sup>), 6,89 (d, 1 H,  $J = 8 \text{ Hz}$ , Harom.), 4,49 (s, 2 H), 2,69 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2,50 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 1,71 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ).

10

**Chlorhydrate d'acide 5-(pipéridin-1-yl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 77c**

En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **3u** par le 5-(pipéridin-1-yl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **77b**, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 61 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,76 (s, 1 H, OH), 7,44 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,12 (d, 1 H,  $J = 8 \text{ Hz}$ , Harom.), 6,94 (d, 1 H,  $J = 8 \text{ Hz}$ , Harom.), 5,39 (s, 2 H), 2,97 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2,77 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 1,69 (m, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ).

20

**Chlorhydrate d'acide 5-pipérazin-1-yl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 78c**

En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **3u** par le 5-pipérazin-1-yl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **78b**, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 72 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  12,24 (s, 1 H, OH), 10,82 (s, 1 H, OH), 8,12 (s, 2 H,  $\text{NH}_2^+$ ), 7,32 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,15 (d, 1 H,  $J = 8 \text{ Hz}$ , Harom.), 6,81 (d, 1 H,  $J = 8 \text{ Hz}$ , Harom.), 5,12 (s, 2 H,  $\text{H}_2\text{N}$ ), 2,81 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2,78 (m, 2 H,  $\text{NCH}_2$ ), 2,21 (m, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ), 2,14 (m, 2 H,  $\text{CH}_2$ ).

30

**Acide 6-hydroxy-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 79d**

En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **3u** par le 6-benzyloxy-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **79c**, on obtient le produit titre. Rdt : 69 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-

- 5 DMSO) : δ 11,01 (s, 1 OH), 9,57 (s, 1 OH), 7,15 (s, 1 H<sup>3</sup>), 6,28 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, H<sup>5</sup>), 6,16 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, H<sup>7</sup>), 5,60 (s, 2 HN).

**Acide 6-chloro-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 117d**

En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **3u** par le 6-chloro-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **117c**, on obtient le produit titre. Rdt : 78 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-

10 DMSO) : δ 9,13 (m, 4 H, 2 OH et NH<sub>2</sub>), 7,48 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,19 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, H<sup>5</sup>), 6,86 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, H<sup>7</sup>).

15 **Acide 6-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 118c**

En remplaçant dans l'exemple 7, le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **3u** par le 6-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **118b** on obtient le produit titre. Rdt : 79 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-

20 DMSO) : δ 13,24 (s, 1 H, OH), 10,73 (s, 1 H, OH), 7,24 (m, 6 H, 6 H arom.), 7,10 (s, 1 H, H<sub>arom.</sub>), 6,83 (s, 1 H, H<sub>arom.</sub>), 5,24 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>), 2,90 (s, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>).

**Acide 6-(3'-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 119c**

- 25 En remplaçant dans l'exemple 7 le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **3u** par le 6-(3'-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **119b**, on obtient le produit titre. Rdt : 64 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12,14 (s, 1 H, OH), 10,21 (s, 1 HO), 7,19 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, 1 H<sub>arom.</sub>), 7,08 (s, 1 H<sup>3</sup>), 6,97 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, 1 H<sub>arom.</sub>), 5,16 (s, 2 HN), 4,18 (s,
- 30 1 HO), 3,21 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>O), 2,51 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,70 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

**Acide 6-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 121c**

En remplaçant dans l'exemple 7 le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **3u** par le 6-(3'-*N*-(*ter*butoxycarbonyl)aminopropyl)-8-amino-4-

5 hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **121b**, on obtient le produit titre.

Rdt : 52 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 8,00 (m, 4 H, OH et NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 7,37 (m, 1 H, Harom), 7,35 (m, 1 H, Harom), 7,03 (s, 1 H<sup>3</sup>), 2,78 (m, 4 H, CH<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>N), 2,50 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>), 1,94 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

10 **Chlorhydrate d'acide 6-(pyridin-3-yl)éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 122c**

En remplaçant dans l'exemple 7 le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **3u** par le 6-(pyridin-3-yl)éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **122b**, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide

15 jaune. Rdt : 78 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12,15 (s, 1 H, OH), 10,45 (s, 1 H, OH), 8,37 (s, 1 H, Harom.), 8,40 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, Harom.), 7,49 (d, 1 H, *J* = 4 Hz, 1 Harom.), 7,15 (m, 3 H, 3 Harom.), 6,68 (s, 1 H, 1 Harom.), 5,41 (s, 2 HN), 2,80 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>).

20 **Chlorhydrate d'acide 6-pipéridin-1-yl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 126c**

En remplaçant dans l'exemple 7 le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **3u** par le 6-(*N*-pipéridinyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **126b**, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide

25 jaune. Rdt : 62 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 13,42 (s, 1 H, OH), 10,32 (s, 1 H, OH), 7,01 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, Harom.), 6,88 (s, 1 H<sup>3</sup>), 6,61 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, Harom.), 5,97 (s, 2 HN), 2,88 (m, 4 H, 2 NCH<sub>2</sub>), 1,62 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>).

30 **Chlorhydrate d'acide 6-pipérazin-1-yl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 125c**



En remplaçant dans l'exemple 7 le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **3u** par le 6-(*N*-pipérazinyl)- 8-amino-4-hydroxy -quinoléine-2-carboxylate de méthyle **125b**, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide brun. Rdt : 48 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 10,96 (s, 1 H, OH), 6,98 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, Harom.), 6,86 (s, 1 H<sup>3</sup>), 6,72 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, Harom.), 5,90 (s, 2 H, H<sub>2</sub>N), 2,89 (m, 4 H, 2 NCH<sub>2</sub>), 2,20 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>).

#### Chlorhydrate d'acide 6,8-diamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique **32d**

En remplaçant dans l'exemple 7 le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **3u** par le 6,8-diamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **32c**, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide pourpre. Rdt : 61 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12,42 (s, 1 H, OH), 11,82 (s, 1 H, OH), 8,00 (s, 3 H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 7,23 (d, 1 H, Harom.), 7,01 (s, 1 H<sup>3</sup>), 6,83 (d, 1 H, Harom.), 5,20 (s, 2 H, H<sub>2</sub>N).

#### 6-(*N*-anilino)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **33c**

En remplaçant dans l'exemple 7 le 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **3u** par le 6-(1-anilino)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **33b**, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 81 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 13,14 (s, 1 H, OH), 9,51 (s, 1 H, OH), 8,24 (s, 1 H, 2NH<sup>+</sup>), 7,78 (m, 1 H, 1 Harom.), 7,45 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,36 (m, 4 H, 4 Harom.), 7,20 (m, 2 H, 2 Harom.), 4,72 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>).

#### Acide 8-amino-4-phényl-quinoléine-2-carboxylique **92d**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** par la 8-amino-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **92c**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 93%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 7,97 (s, 1H arom.), 7,61-7,51 (m, 6H arom.), 7,26 (d, 2H, *J* = 8Hz, 2H arom.), 3,70 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>).

**Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 93c**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** par la 8-amino-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **93b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 90%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,50 (large s, 1H, OH), 7,96 (s, 1H arom.), 7,58-7,55 (m, 2H arom.), 7,24-7,20 (m, 1H arom.), 3,10 (t, 2H, J = 7Hz, CH<sub>2</sub>), 1,69-1,66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,31-1,23 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>), 0,96 (t, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub>).

**10 Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(2-phényléth-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 94c**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** par la 8-amino-4-(2-phényléth-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **94b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 72%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,98 (s, 1H arom.), 7,55-7,17 (m, 8H arom.), 3,45-3,37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,07-2,99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**20 Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(3-amino-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 95c**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** par la 8-amino-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **95b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 84%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,13 (larges, 3H, N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>), 8,03 (s, 1H arom.), 7,62-7,59 (m, 2H arom.), 7,28-7,26 (m, 1H arom.), 3,19 (t, 2H, J = 7Hz, CH<sub>2</sub>), 2,93 (t, 2H, J = 7Hz, CH<sub>2</sub>), 2,04-1,99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(3-hydroxy-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 96c**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** par la 8-amino-4-(3-hydroxy-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **96b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 95%. <sup>1</sup>H- RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,03 (s, 1H arom.), 7,62-7,59 (m, 2H arom.), 7,28-7,26 (m, 1H arom.), 6,15 (larges, 3H, N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>), 3,51 (t, 2H, J = 7Hz, CH<sub>2</sub>), 3,15 (t, 2H, J = 7Hz, CH<sub>2</sub>), 1,89-1,82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**Chlorhydrate de l'acide 4-(3-acétyl-aminoprop-1-ynyl)-8-amino-quinoléine-2-carboxylique 97c**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** par la 4-(3-acétyl-aminoprop-1-ynyl)-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **97b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 84%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,01(s, 1H arom.), 7,66-7,57 (m, 2H arom.), 7,30 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 6,93 (s, 1H, NH), 6,69 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,58 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2,34 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

**Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 99c**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** par la 8-hydroxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **99b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 90%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,10 (large s, 2H, OH), 7,56-7,54 (m, 3H arom.), 7,29-7,27 (m, 1H arom.), 3,89-3,87 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>), 3,55-3,53 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>).

**Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 100c**

En remplaçant dans l'exemple 7, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** par la 8-hydroxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **100b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 85%. <sup>1</sup>H-RMN

(200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  11,09 (lage s, 1H, OH), 8,84 (lage s, 1H, OH), 7,56-48 (m, 3H arom.), 7,33-7,29 (m, 1H arom.), 3,62-3,60 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 1,82-1,78 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>).

**5 Chlorhydrate de l'acide 8-Amino-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 101c**

En remplaçant dans l'exemple 2, la 4-hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2g** par la 8-amino-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **101b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 95%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  9,75 (lage s, 4H, NH<sub>2</sub> + 2 x OH), 7,69-53 (m, 4H arom.), 3,33-3,30 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 1,77-1,59 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>).

**15 Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 108b**

En remplaçant dans l'exemple 2, la 4-hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2g** par la 4-hydroxy-8-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **108a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 89%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  9,47 (lage s, 2H, NH + OH), 7,91 (d, 1H,  $J$  = 8Hz, 1H arom.), 7,59 (d, 1H,  $J$  = 8Hz, 1H arom.), 7,44 (t, 1H,  $J$  = 8Hz, 1H arom.), 6,84 (s, 1H arom.), 3,39-3,32 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 3,29-3,26 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>).

**25 Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 110c**

En remplaçant dans l'exemple 2, la 4-hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2g** par la 8-hydroxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **110b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 65%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  11,38 (lage s, 1H,

COOH), 7,62-7,48 (m, 3H arom.), 7,21 (m, 1H arom), 3,86-3,3,82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,29-3,26 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>), 2,86 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

**Acide 4-hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique 111c**

- 5 En remplaçant dans l'exemple 2, la 4-hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2g** par la 4-Hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **111a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 90%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,54 (large s, 2H, OH), 8,01 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 7,60 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 7,45-7,14 (m, 7H  
10 arom.), 3,41 (t, 2H, *J* = 6,5Hz, CH<sub>2</sub>), 2,98 (t, 2H, *J* = 6,5Hz, CH<sub>2</sub>).

**EXEMPLE 8**

**Acide 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique 3y**

- Dissoudre la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2a**  
15 (300mg, 0,97 mmole) dans un mélange 1/1 de THF/eau (20ml). Rajouter à cette solution l'hydroxyde de lithium hydraté (216mg, 5,1mmole). Laisser tourner à température ambiante une nuit. Evaporer le THF puis refroidir le milieu à 0°C. Acidifier à pH = 2 avec une solution d'acide chlorhydrique concentré. Filtrer le précipité formé. Rdt : 30%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,90 (très large s,  
20 2H, COOH, OH), 7,70-7,29 (m, 8H arom.), 6,67 (s, 1H arom.), 5,40 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

**Acide 8-amino-quinoléine-2-carboxylique 4f**

- En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-  
25 carboxylate de méthyle par la 8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **5f**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 85%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12,84 (large s, 1H, COOH), 8,37 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 8,06 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 7,44 (m, 1H arom.), 7,12 (d, 1H, *J* = 7Hz, 1H arom.), 6,90 (d, 1H, *J* = 7Hz, 1H arom.), 6,57 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>).

**Acide 8-benzylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 30a**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-benzylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **29a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 69%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,60 (très large s, 2H, COOH et OH), 7,96 (large s, 1H, NH), 7,44-6,61 (m, 9H arom.), 4,55 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

**Acide 8-hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylique 16a**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15b**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 62%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, MeOD) : δ 8,25 (s, 1H, H arom.), 7,97 (m, 3H arom.), 7,55 (m, 3H arom.), , 7,35 (d, 1H, J = 7Hz, H arom.), 2,54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**Acide 8-bromo-4-hydroxy-6-isopropyl-quinoléine-2-carboxylique 42c**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-bromo-4-hydroxy-6-isopropyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **42b**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 68%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) : δ 8,09 (d, 1H, J = 1,86Hz, H arom.), 7,98 (d, 1H, J = 1,86Hz, 1H, H arom.), 7,06 (large s , 1H arom.), 3,15-3,02 (sept, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,29 et 1,26 (2s, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**Acide 5,7-Dichloro-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique 44d**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 5,7-dichloro-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44c**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 79%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) : δ 10,90 (large s, 1H, OH ), 7,64 (s, 1H arom.), 7,42 (large s, 1H arom.).

**Acide 8-benzyloxy-6-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 46a**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-benzyloxy-6-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **3k**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 79%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) : δ 7,76 (d, 1H arom.), 7,61-7,57 (m, 3H arom.), 7,49-7,40 (m, 3H arom.), 6,72 (large s, 1H arom.), 5,42 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

#### Acide 8-Benzyloxy-7-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylique **50c**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-benzyloxy-7-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **50b**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 70%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO) : δ 7,83-7,79 (d, 1H arom.), 7,70-7,65 (d, 1H arom.), 7,63-7,52 (m, 2H arom.), 7,47-7,34 (m, 3H arom.), 6,85 (large s, 1H arom.), 5,32 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

#### 15 Acide 3-bromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique **52c**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 3-bromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **52b**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 44%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO) : δ 12,02 (large s, 1H, CO<sub>2</sub>H), 10,94 (s, 1H, OH), 7,60-7,59 (dd, 1H, *J* = 1Hz et *J* = 8Hz, 1H arom.), 7,29-7,21 (t, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 7,17-7,12 (dd, 1H, *J* = 1Hz et *J* = 8Hz, 1H arom.).

#### Acide 8-benzyloxy-3-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique **53a**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-benzyloxy-3-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **52b**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 63%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) : δ 12,06 (large s, 1H, CO<sub>2</sub>H), 7,70-7,68 (m, 1H arom.), 7,58-7,55 (m, 2H arom.), 7,45-7,30 (m, 5H arom.), 5,40 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

**Acide -3,7-dibromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique 56c**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 3,7-dibromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **56b**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :  
5 72%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) : δ 12,26 (large s, 1H, CO<sub>2</sub>H ou OH), 10, 62 (large s, 1H, OH), 7,64-7,48 (m, 2H arom.).

**Acide 8-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylique 59c**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylate d'éthyle **59b**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 62%.  
10 <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO) : δ 13,82 (large s, 1H, COOH), 12,84 (large s, 1H, NH), 10,46 (s, 1H, OH), 7,46 (t, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 6,79-6,75 (d, 2H, J = 8Hz, 2H arom.).

15

**Acide [8-(hydroxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1H)-yl]acétique 60c**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la [8-(hydroxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1H)-ylilène]acétate d'éthyle **60b**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :  
20 65%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12,19 (s, 1H, OH), 9,84 (large s, 1H, NHCO), 7,30-7,22 (t, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 6,71-6,67 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 6,69-6,65 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 2,41 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

**Acide 6-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 63c**

25 En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 6-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **63b**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 68%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12,83 (large s, 2H, COOH et OH), 8,64-8,58 (m, 2H arom.), 7,51 (s, 1H arom.).

30



**Acide 8-cyano-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique 64b**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-cyano-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **64a**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :  
5 65%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12,80 (large s, 2H, COOH et OH), 8,77-8,65 (m, 2H arom.), 7,93-7,89 (m, 2H arom.), 7,60-7,48 (m, 4H arom.).

**Acide 8-cyano-4-hydroxy-6-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylique 65d**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-cyano-4-hydroxy-6-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **65c**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :  
10 84%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> + TFA) : δ 8,24 (s, 2H arom.), 7,47 (s, 1H arom.), 7,24 (m, 5H arom.), 3,18-2,99 (m, 4H, PhCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

**Acide 3-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 66b**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 3-bromo-8-cyano-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **66a**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :  
15 57%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,52-8,48 (m, 1H arom.), 8,37-8,34 (m, 1H arom.), 7,69-7,61 (m, 1H arom.).  
20

**Acide 8-cyano-4-hydroxy-3-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylique 67c**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4-benzyloxy-8-cyano-3-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **67b**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :  
25 56%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,86-8,83 (m, 1H arom.), 8,47-8,44 (m, 1H arom.), 8,20-8,18 (m, 2H arom.), 7,98 (m, 1H arom.), 7,61-7,53 (m, 3H arom.).

**Acide 8-cyano-6-éthyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 69d**

30

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-cyano-6-éthyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **69c** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 60%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, MeOD) : δ 8,31 (m, 1H arom.), 8,13 (m, 1H arom.), 7,17 (m, 1H arom.), 2,89-2,84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,39-1,34 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).  
5

#### Acide 8-fluoro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique **36c**

En remplaçant dans l'exemple 8, le 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2a** par le 8-fluoro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **36b**, on obtient le produit titre. Rdt : 91 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11,61 (s, 1 OH), 10,81 (s, 1 OH), 7,93 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, 1 H<sup>5</sup>), 7,62 (t, 1 H, *J* = 8 Hz, H<sup>6</sup>), 7,48 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, H<sup>7</sup>), 7,07 (s, 1 H<sup>3</sup>).  
10

#### Acide 8-carboxamide-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate **37c**

En remplaçant dans l'exemple 8, le par 8-carboxamide-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **37b** on obtient le composé titre sous la forme d'un solide blanc. Rdt : 90 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 14,70 (s, 1 OH), 13,28 (s, 1 OH), 8,50 (s, 1 H, 1 NH), 8,32 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, H<sub>arom.</sub>), 8,29 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,99 (s, 1 H, 1 NH), 7,49 (t, 1 H, *J* = 8 Hz, H<sup>6</sup>), 6,69 (s, 1 H<sup>3</sup>).  
15

#### Acide 3-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique **45c**

En remplaçant dans l'exemple 8, le 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2a** par 3-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **45b** on obtient le composé titre sous la forme d'un solide blanc. Rdt : 51 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 7,40 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, H<sup>7</sup>), 7,21 (t, 1 H, *J* = 8 Hz, H<sup>6</sup>), 6,98 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, H<sup>5</sup>), 3,39 (s, 2 H, 2 HN).  
25

#### Acide 8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate **35c**

En remplaçant dans l'exemple 8, le 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2a** par 8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **35b** on obtient le composé titre sous la forme d'un solide blanc. Rdt : 93 %.

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 13,19 (s, 1 OH), 12,80 (s, 1 OH), 8,45 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, **H**<sup>7</sup>), 8,37 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, **H**<sup>5</sup>), 7,71 (t, 1 H, *J* = 8 Hz, **H**<sup>6</sup>), 7,50 (s, 1 H<sup>3</sup>).

#### Acide 5-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique **73c**

En remplaçant dans l'exemple 8, le 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2a** par 5-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **73b** on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 78 %.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 11,91 (s, 1 H, OH), 9,95 (s, 1 H, OH), 7,21 (m, 5 H, 5 **H** arom.), 7,18 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, **H**arom.), 7,10 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, **H**arom.), 7,00 (s, 1 H, **H**<sup>3</sup>), 5,23 (s, 2 H, NH<sub>2</sub>).

#### Acide 6-(5'-cyanopentyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique **123c**

En remplaçant dans l'exemple 8, le 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2a** par 6-(5'-cyanopentyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **123b** on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 78 %.

<sup>1</sup>H RMN (200 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) : δ 12,58 (s, 1 H, OH), 11,40 (s, 1 H, OH), 7,28 (s, 1 **H**arom.), 6,89 (s, 1 **H**arom.), 6,78 (s, 1 **H**arom.), 5,02 (s, **H**<sub>2</sub>N), 2,60 (t, 4 H, *J* = 7 Hz, 2 CH<sub>2</sub>), 1,61 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 1,40 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>).

#### Acide 6-cyano-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique **120c**

En remplaçant dans l'exemple 8, le 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2a** par le 6-cyano-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **120b**, on obtient le produit titre. Rdt : 42 %.

<sup>1</sup>H RMN (300

MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  12,01 (s, 1 OH), 6,28 (s, 1 H,  $H^5$ ), 7,24 (s, 1  $H^3$ ), 6,86 (s, 1 H,  $H^7$ ), 6,63 (s, 2 HN).

**Chlorhydrate d'acide 6-N-(4-méthylpipérazin-1-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique 124b**

En remplaçant dans l'exemple 8, le 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2a** par le 6-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **124a**, on obtient le produit titre. Rdt : 86 %.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  11,96 (s, 1 OH), 8,30 (d, 1 H,  $J$  = 2 Hz, 1  $H_{arom.}$ ), 7,70 (s, 1  $H^3$ ), 7,50 (m, 6 H, 6  $H_{arom.}$ ), 6,63 (s, 2 H,  $CH_2$ benz.), 3,68 (m, 4 H, 2  $CH_2N$ ), 3,34 (m, 5 H, 1 H et 2  $CH_2N$ ).

**Acide 8-diméthylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 41d**

En remplaçant dans l'exemple 8, le 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2a** par le 8-diméthylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **41c**, on obtient le produit titre. Rdt : 66 %.  $^1H$  RMN (200 MHz,  $d_6$ -DMSO) : 8,23 (d, 2 H,  $J$  = 8 Hz, 2  $H_{arom.}$ ), 7,75 (t, 1 H,  $J$  = 8 Hz, 1  $H^6$ ), 7,51 (s, 1 H,  $H^3$ ), 3,26 (s, 6 H, 2  $NCH_3$ ).

**Acide 4-(3-benzoyl-aminoprop-1-yl)-8-hydroxyquinoléine-2-carboxylique 85e**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2a** par 4-(3-benzoyl-aminoprop-1-yl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **85d**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 93%.  $^1H$ -RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  12,81(s, 1H, COOH), 10,18 (large s, 1H, OH), 8,55 (t, 1H,  $J$  = 5,6Hz, NHCO), 8,08(s, 1H arom.), 7,85-7,18 (m, 8H arom.), 3,39-3,31 (m, 4H,  $CH_2$ ), 1,99-1,95 (m, 2H,  $CH_2$ ).

**Acide 8-amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique 86d**

En remplaçant dans l'exemple 8, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2a** par la 8-amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-

carboxylate de méthyle **86c**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 82%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12,58(s, 1H, COOH), 11,65 (large s, 1H, OH), 7,73 (s, 1H arom.), 7,73 (s, 1H arom.), 7,51-7,41 (m, 5H arom.), 7,18 (s, 1H arom.), 6,62 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>).

5

#### EXEMPLE 9

##### **Acide 8-benzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylique 4c**

- 10 Dissoudre la soude (630mg, 15,8mmole) dans le méthanol (60ml). Ajouter à cette solution le 2-amino-3-benzyloxy-4-bromobenzaldéhyde (600mg, 1,96mmole) et l'acide pyruvique (0,27ml, 3,88mmole). Chauffer ce mélange à 60°C pendant une nuit sous atmosphère d'azote. Laisser refroidir et évaporer le méthanol. Reprendre le résidu huileux rouge dans l'eau et laver avec l'acétate d'éthyle. Reprendre la
- 15 phase organique, ajuster à pH = 2 avec une solution d'acide chlorhydrique concentré. Filtrer le précipité formé. Rdt : 85%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO) : δ 13,57 (large s, 1H, COOH), 8,61 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 8,19 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,90 (d, 1H, J = 9Hz, 1H arom.), 7,78 (d, 1H, J = 9Hz, 1H arom.), 7,68 (m, 2H arom.), 7,39 (m, 3H arom.), 5,61 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

20

#### EXEMPLE 10

##### **8-Benzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 5d**

- Dans un ballon sec sous argon, dissoudre l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique **4c** (300mg, 0,84mmole) dans le DMF sec (10ml). A
- 25 température ambiante, rajouter NaH (37mg, 0,93mmole). Laisser tourner pendant 10mn, puis ajouter à ce mélange goutte à goutte le bromure de benzyle (0,11ml, 0,92mmole). Laisser réagir pendant une nuit, puis évaporer le DMF. Reprendre le résidu huileux dans l'acétate d'éthyle et laver à l'eau. Sécher les phases
- 30 organiques sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrer et évaporer les solvants. Purifier le brut réactionnel

par chromatographie sur colonne de gel de silice, éluant : Hex/AcOEt, 4/1 et 3/1.  
Rdt : 85%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,25 (m, 2H arom.), 7,78 (d, 1H, *J* = 9Hz, 1H arom.), 7,61 (m, 4H arom.), 7,49 (d, 1H, *J* = 9Hz, 1H arom.), 7,36 (m, 6H arom.), 5,65 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,53 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

5

#### **8-Benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 5a**

En remplaçant dans l'exemple 10, l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique **4c** par l'acide 8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 78%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,25 (m, 2H arom.), 8,23-7,52 (m, 5H arom.), 7,39-7,38 (m, 7H arom.), 7,14 (m, 1H arom.), 5,51 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,43 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

10

#### **4-Benzyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 45a'**

En remplaçant dans l'exemple 10, l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique **4c** par 4-hydroxy-8-bromo-quinoléine carboxylate de méthyle **42b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 88%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,31-8,26 (dd, 1H arom.), 8,13-8,09 (dd, 1H arom.), 7,75 (s, 1H arom.), 7,52-7,3540(m, 6H arom.), 5,38 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

15

#### **4-Benzyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 47a**

En remplaçant dans l'exemple 10, l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique **4c** par l'acide 8-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique **3x**, et en doublant les quantités de NaH et de bromure de benzyle on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 88%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,29-8,25 (dd, 1H arom.), 8,13-8,09 (dd, 1H arom.), 7,71 (s, 1H arom.), 7,59-7,35 (m, 11H arom.), 5,53 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,37 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

20

#### **4,8-Dibenzyloxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 46b**

En remplaçant dans l'exemple 10, l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique **4c** par l'acide 8-benzyloxy-6-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-

30

carboxylique **46a**, et en doublant les quantités de NaH et de bromure de benzyle on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 61%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,00 (d, 1H arom.), 7,71 (s, 1H arom.), 7,64-7,34 (m, 15H arom.), 7,27-7,25 (d, 1H arom.), 5,48 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,36 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,34 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

#### **4,8-Dibenzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 50d**

En remplaçant dans l'exemple 10, l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique **4c** par l'acide 8-benzyloxy-7-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique **50c**, et en doublant les quantités de NaH et de bromure de benzyle on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 99%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,90-7,87 (d, 1H arom.), 7,72-7,68 (d, 1H arom.), 7,71 (s, 1H arom.), 7,65-7,28 (m, 15H arom.), 5,58 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,51 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,36 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

#### **3-Bromo-4,8-dibenzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 53b**

En remplaçant dans l'exemple 10, l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique **4c** par l'acide 8-benzyloxy-3-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique **53a**, et en doublant les quantités de NaH et de bromure de benzyle on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 99%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,62-7,31 (m, 17H arom.), 7,12-7,09 (d, 1H arom.), 5,51 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,43 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,23 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

#### **6-Bromo-8-cyano-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 65a**

En remplaçant dans l'exemple 10, l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique **4c** par le 6-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **63b**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 96%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,63-8,62 (d, 1H, *J* = 2Hz, 1H arom.), 8,23-8,22 (d, 1H, *J* = 2Hz, 1H arom.), 7,80 (s, 1H arom.), 7,50-7,44 (m, 5H arom.), 5,39 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**3-bromo-4-benzyloxy-8-cyano-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 67a**

En remplaçant dans l'exemple 10, l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique **4c** par l'acide 3-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique **66b**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 87%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,62-8,58 (m, 1H arom.), 8,03-8,00 (m, 1H arom.), 7,52-7,40 (m, 6H arom.), 5,56 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

**5-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 72c**

En remplaçant dans l'exemple 10 l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique par le 5-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **72b** on obtient le composé titre. Rdt : 94 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,98 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, H<sup>7</sup>), 7,85 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,82 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, H<sup>5</sup>), 7,61 (m, 2 H arom.), 7,50 (m, 3 H arom.), 5,46 (s, 2 H benz.), 4,07 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

**6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 31e**

En remplaçant dans l'exemple 10 l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique par le 6-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **31b** on obtient le composé titre. Rdt : 95 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,65 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, H<sup>7</sup>), 8,21 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, H<sup>5</sup>), 7,83 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,53 (m, 5 H arom.), 5,44 (s, 2 H benz.), 4,08 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

**4-(N-méthyl-toluène-4-sulfonamino)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 38b**

En remplaçant dans l'exemple 10 l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique par 4-(toluène-4-sulfonamino)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **15c** et le bromure de benzyle par l'iodométhane on obtient le composé titre. Rdt : 89 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,73 (dd, 1 H, *J* = 2 et 9 Hz, H arom.), 8,16 (dd, 1 H, *J* = 2 et 8 Hz, H arom.), 7,81 (dd, 1 H, *J* = 8 et 9 Hz, H<sup>6</sup>),



7,56 (s, 1 H,  $\text{H}^3$ ), 7,52 (AB, 2 H,  $J = 7$  Hz, 2  $\text{H}_{\text{tosyl}}$ ), 7,35 (AB, 2 H,  $J = 7$  Hz, 2  $\text{H}_{\text{tosyl}}$ ), 4,01 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,30 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$  tosyl), 2,50 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

**8-diméthylamino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 41a**

- 5 En remplaçant dans l'exemple 10 l'acide 7-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique par le 4-benzyloxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle et le bromure de benzyle par l'iodure de méthyle, on obtient le produit titre. Rdt : 25 %.
- $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,82 (dd, 1 H,  $J = 2$  et 9 Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,65 (s, 1 H,  $\text{H}^3$ ), 7,5 (m, 6 H, 6  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,09 (dd, 1 H,  $J = 2$  et 8 Hz,  $\text{H}^6$ ), 5,32 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{benz.}$ ), 4,03 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,19 (s, 6 H, 2  $\text{NCH}_3$ ).
- 10

EXEMPLE 11

**8-Benzyloxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 5b**

- 15 Dissoudre 0,74g (2 mmoles) de 8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **5a** dans 25 ml de dichlorométhane. Refroidir à  $-10^\circ\text{C}$  et ajouter par petites spatules, sans que la température ne dépasse  $-5^\circ\text{C}$ , 0,90g (2,2 mmoles) de 2,4,4,6-tetrabromocyclohexa-2,5-dienone. Laisser remonter à la température ambiante et agiter pendant une nuit. Evaporer à sec et chromatographier sur colonne de gel de
- 20 silice éluant :  $\text{AcOEt/Hex}$  : 1/3 pour obtenir le composé titre. Rdt : 86%.
- $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,66 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H arom.), 8,33 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H arom.) 7,81 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,56 (m, 4H arom.), 7,40-7,30 (m, 6H arom.), 7,06 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,55 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5,45 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ).

- 25 **8-Méthoxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 5c**

En remplaçant dans l'exemple 11, la 8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **5a** par la 8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 89%.

$^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,63 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H arom.), 8,31 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H arom.) 7,82 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ ,

1H arom.), 6,97 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 4,09 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

#### EXEMPLE 12

5

##### 4-Chloro-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 8a

Dissoudre 0,932 (4 mmoles) de 4-hydroxy-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle dans 2 ml de POCl<sub>3</sub> et chauffer à reflux pendant 2 heures. Laisser refroidir et verser sur un mélange eau-glace. Extraire deux fois à l'AcOEt, laver avec une solution saturée de NaCl, sécher sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporer à sec. Chromatographier sur colonne de silice éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pour obtenir le composé titre. Rdt : 67%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,33 (s, 1H arom.), 7,85 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,85 (t, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,16 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 4,11 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

15

##### 4-Chloro-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 8b

En remplaçant dans l'exemple 12, la 4-hydroxy-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2a, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 73%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,32 (s, 1H arom.), 7,83 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,60-7,36 (m, 6H arom.), 7,17 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,46 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

20

##### 4-Chloro-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 8c

En remplaçant dans l'exemple 12, la 4-hydroxy-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 2r on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 100%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,53 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 8,40 (s, 1H arom.), 8,17 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,84 (m, 1H arom.), 4,07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

30

## EXEMPLE 13

**8-Benzyloxy-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 11**

Dissoudre 1,11g (3,8 mmoles) de 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2a** dans 30 ml de dichlorométhane. Ajouter 2,2 ml (26 mmoles) de pyridine. Refroidir à 0°C et ajouter par petites quantités 5 ml (30 mmoles) d'anhydride triflique. Laisser remonter à la température ambiante et agiter pendant 2 heures. Ajouter une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl et extraire au dichlorométhane. Laver avec une solution saturée de NaCl, sécher sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporer à sec. Chromatographier sur colonne de gel de silice avec l'éluant : AcOEt/Hex : 1/4 pour obtenir le composé titre. Rdt : 73%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,20 (s, 1H arom.), 7,68-7,24 (m, 8H arom.), 5,48 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**8-Nitro-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 92a**

En remplaçant dans l'exemple 13, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2a** par la 4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2r** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 55%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,38-8,23 (m, 3H arom.), 7,93 (t, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 4,09 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

## EXEMPLE 14

**4-Hydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18g**

Dissoudre 300mg de 4-hydroxy-6-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2l** (0,77mmole) dans 7 ml de diméthylformamide dégazé. Ajouter 40mg de tétrakistriphénylphosphine palladium(0) (0,035mmole), 383mg de tripotassium phosphate (1,7mmoles, 2,2éq), 235mg d'acide 4-méthoxybenzène

boronique (1,55mmoles, 2éq). Chauffer 16 heures à 115°C, ajouter de l'eau plus de la glace, agiter une heure puis filtrer. Chromatographier le solide sur colonne de gel de silice avec l'éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt :9/1 pour obtenir le composé titre. Rdt : 30%. <sup>1</sup>H-RMN (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,46 (large s, 1H, OH), 8,1 (m, 1H arom.), 7,60-7,39 (m, 8H arom.), 7,01-6,97 (m, 3H arom.), 5,36 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

#### **4-Hydroxy-8-benzyloxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18a**

Au départ de la 4-hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2b** et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide benzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 49%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,55 (large s, 1H, OH), 7,62-7,04 (m, 11H arom.), 7,02 (d, 1H, *J* = 8 Hz, 1H arom.), 6,54 (s, 1H arom.), 5,44 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

15

#### **4-Hydroxy-6-(3-méthyl-phényl)- 8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18i**

Au départ de la 8-benzyloxy-6-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide 3-méthylbenzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 30%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,47 (large s, 1H, OH), 8,15 (m, 1H arom.), 7,73-7,30 (m, 9H arom.), 7,21-7,17 (m, 1H arom.), 7,01 (m, 1H arom.), 5,36 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### **4-Hydroxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18m**

Au départ de la 8-benzyloxy-6-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **2l** et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide 3,4-dichlorobenzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 50%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,47 (large s,

30

1H, OH), 8,05 (s, 1H arom.), 7,92 (s, 1H arom.), 7,76-7,72 (m, 3H arom.), 7,60-7,58 (m, 2H arom.), 7,47-7,45 (m, 3H arom.), 6,60 (s, 1H arom.), 5,51 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

5    **8-Benzyloxy-4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18o**

Au départ de la 8-benzyloxy-6-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **2l** et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide 3-pyridine boronique 1,3-propanediol cyclique ester, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 56%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,97 (large s, 1H, OH), 8,58 (m, 1H arom.), 8,17 (m, 1H arom.), 7,94 (m, 1H arom.), 7,74 (m, 1H arom.), 7,58-7,47 (m, 7H arom.), 6,56 (s, 1H arom.), 5,52 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

15    **4-Hydroxy-6-(4-chloro-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18k**

Au départ de la 8-benzyloxy-6-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **2l** et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide 4-chlorobenzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 90%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,50 (large s, 1H, OH), 8,10 (m, 2H arom.), 7,71-7,64 (m, 2H arom.), 7,56-7,35 (m, 7H arom.), 7,02 (m, 1H arom.), 5,36 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**4-Hydroxy-6-phényl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18f**

25    Au départ de la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2l** et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide benzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 50%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,46 (large s, 1H, OH), 7,90 (m, 1H arom.), 7,80 (m, 2H arom.), 7,60 (m, 1H arom.), 7,61-7,53 (m, 3H arom.), 6,73 (m, 1H arom.), 4,14 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

30

**4-Hydroxy-8-méthoxy-6-propényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18q**

En remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par le méthyléthylène catécholborane on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :

5 70%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,45 (large s, 1H, OH), 7,79 (m, 1H arom.), 7,12 (m, 1H arom.), 6,96 (m, 1H arom.), 6,45-6,36 (m, 2H vinyliques), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,94-1,91 (d, 3H, CH<sub>3</sub>).

**8-Méthoxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18t**

10 Au départ de la 8-méthoxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 5c et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide benzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 59%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,38 (d, 1H, J = 9Hz, 1H arom.), 8,19 (d, 1H, J = 9Hz, 1H arom.), 7,56-7,44 (m, 6H arom.), 7,16 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.),  
15 4,14(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**8-Méthoxy-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 9b**

Au départ de la 4-chloro-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 8a et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide benzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 55%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,19 (m, 1H arom.), 7,55-7,52 (m, 7H arom.), 7,11 (m, 1H arom.), 4,13(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**8-Méthoxy-4-(4-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 9c**

25 Au départ de la 4-chloro-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 8a et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide 4-chlorobenzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 87%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,16 (s, 1H arom.), 7,56-7,48 (m, 7H arom.), 7,11 (m, 1H arom.), 4,13(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**8-Benzyloxy-6-(furo-2-yl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 43a**

Au départ de la 8-benzyloxy-6-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **2l** et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide furan-2-boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 59%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,45 (large s, 1H, OH) 8,18 (s, 1H arom.), 7,54-7,40 (m, 7H arom.), 6,98 (d, *J* = 1,89Hz, 1H arom.), 6,78 (d, *J* = 3,45Hz, 1 H arom.), 6,51 (dd, *J* = 1,86Hz et *J* = 3,42Hz, 1H arom.), 5,35(s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**4,8-Dibenzyloxy-6-(2-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 46c**

Au départ de la 4,8-dibenzyloxy-6-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle **46b** et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide 2-chlorophényl boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 80%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,87-7,86 (d, 1H arom.), 7,74 (s, 1H arom.), 7,62-7,28 (m, 20H arom.), 5,51 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,42 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,36 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

**4,8-Dibenzyloxy-6-(3-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 48a**

Au départ de la 4,8-dibenzyloxy-6-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle **46b** et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide 3-chlorophényl boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 63%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,00-7,99 (d, 1H arom.), 7,74 (s, 1H arom.), 7,68-7,28 (m, 20H arom.), 5,50 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,47 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,39 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

**4,8-Dibenzyloxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 50e**

Au départ de la 4,8-dibenzyloxy-7-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle **50d** et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide benzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 60%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,10-8,07 (d, 1H arom.), 7,72 (s, 1H arom.),

7,66-7,37 (m, 16H arom.), 7,18-7,15 (m, 5H arom.), 5,52 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,39 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,21 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

**4,8-Dibenzyloxy-6-(2-méthoxyphényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle**

5 **51a**

Au départ de la 4,8-dibenzyloxy-6-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle **46b** et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide 2-méthoxyphényl boronique, on obtient de la même façon le produit titre.

Rdt : 70%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,96 (d, 1H arom.), 7,70 (s, 1H arom.), 7,57-7,33 (m, 20H arom.), 5,51 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,43 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,36 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**4,8-Dibenzyloxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 53c**

15 Au départ de la 4,8-dibenzyloxy-3-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle **53b** et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide benzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 20%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,74-7,71 (d, 1H arom.), 7,56-7,28 (m, 17H arom.), 7,10-7,07 (m, 5H arom.), 5,47 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,13 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,60 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

20

**8-Cyano-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 64a**

Au départ de la 6-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **63b** et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide benzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 84%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO<sub>6</sub>) : δ 12,60 (large s, 1H, OH), 8,78 (s, 1H arom.), 8,66 (s, 1H arom.), 7,68-7,48 (m, 5H arom.), 6,77 (s, 1H arom.), 3,98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

25

**5-phényl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 73a**



En remplaçant dans l'exemple 14 le 4-hydroxy-6-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 5-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **72c** et en remplaçant l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide phényl boronique on obtient le produit titre. Rdt : 74 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,00 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, **H**<sup>7</sup>), 7,42 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, **H**<sup>5</sup>), 7,24 (m, 8 H, 8 **H**arom.), 7,73 (m, 2 H, 2 **H**arom.), 5,01 (s, 2 **H** benz.), 5,04 (s, 2 H, 2 **H** benz.).

#### **7-phényl-8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 34d**

10 En remplaçant dans l'exemple 14 le 4-hydroxy-6-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 7-iodo-8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **34c** et en remplaçant l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide phényl boronique on obtient le produit titre. Rdt : 61 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,61 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, **H**<sup>7</sup>), 7,57 (s, 1 **H**arom.), 7,48 (m, 5 **H**arom.), 7,41 (m, 11 **H**arom.), 5,49 (s, 2 **H** benz.), 5,37 (s, 4 H, 2 NH et 2 **H** benz.).

#### **5-(4-chlorophényl)-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 81a**

20 Au départ de la 8-méthoxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **5c** et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide 3-chlorobenzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 74%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,32 (d, 1H, *J* = 9Hz, 1**H** arom.), 8,19 (d, 1H, *J* = 9Hz, 1**H** arom.), 7,53-7,36 (m, 5**H** arom.), 7,15 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1**H** arom.), 4.14(s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

#### **4,8-Dibenzyloxy-6-(3,5-dichlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 88a**

30 Au départ de la 4,8-dibenzyloxy-6-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle **46b** et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par

l'acide 3,5-dichlorobenzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 45%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,97 (s, 1H arom.), 7,74 (s, 1H arom.), 7,63-7,36 (m, 19H arom.), 5,50 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,47 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,30 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

5

**4,8-Dibenzyloxy-6-(4-fluorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 89a**

Au départ de la 4,8-dibenzyloxy-6-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle **46b** et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par  
10 l'acide 4-fluorobenzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 67%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,97 (s, 1H arom.), 7,73 (s, 1H arom.), 7,59-7,13 (m, 20H arom.), 5,50 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,46 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,38 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

15 **8-Nitro-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 92b**

Au départ de la 8-nitro-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **92a** et en remplaçant dans l'exemple 14, l'acide 4-méthoxybenzène boronique par l'acide benzène boronique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 47%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,27 (s, 1H arom.), 8,23-8,10 (m,  
20 2H arom.), 7,71-7,54 (m, 6H arom.), 4,07 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

EXEMPLE 15

25 **4-Hydroxy-8-méthoxy-6-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 20a**

Dissoudre 300mg (0,96mmole) de 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** dans 8ml d'acétonitrile dégazé. Ajouter 33mg d'iodure de cuivre (0,17mmole), 19mg de chlorure de palladium(II) (0,107mmole, 0,11éq), 65mg (0,247mmole, 0,25mmole) de triphénylphosphine, 352μl de  
30 phénylacétylène (9,6mmoles, 10éq) et 1,84ml de triéthylamine. Chauffer 16

heures à 50°C, évaporer à sec et chromatographier éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt : 9/1 pour obtenir le composé titre. Rdt : 68%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,42 (large s, 1H, OH), 8,11 (s, 1H arom.), 7,56 (m, 2H arom.), 7,39-7,37 (m, 3H arom.), 7,20 (s, 1H arom.), 6,98 (s, 1H arom.), 4,08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

#### **8-Benzyloxy-4-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 12a**

En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 8-benzyloxy-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **11** on obtient le produit titre. Rdt : 52%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,40 (s, 1H arom), 7,98 (d, 1H, *J* = 9Hz, 1H arom.), 7,70-7,58 (m, 5H arom.), 7,46-7,36 (m, 6H arom.), 7,16 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 5,47 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

#### **8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 12b**

En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 8-benzyloxy-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **11** et en remplaçant le phénylacétylène par la N-Boc propargylamine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 34%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,28 (m, 1H arom.), 7,85 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 7,82-7,34 (m, 6H arom.), 7,13 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 5,45 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,90 (large s, 1H, NH), 4,31 (d, 2H, *J* = 6Hz, CH<sub>2</sub>), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,49 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

#### **8-Benzyloxy-4-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 12c**

En remplaçant dans l'exemple 15, le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 8-benzyloxy-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **11** et en remplaçant le phénylacétylène par

l'alcool propargylique O-benzylé on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 68%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,32 (s, 1H arom.), 7,86 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,54-7,34 (m, 11H arom.), 7,14 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,45 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,76 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,57 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,06 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

5

**4-Hydroxy-8-méthoxy-6-(hept-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 20b**

En remplaçant dans l'exemple 15, le phénylacétylène par le 1-heptyne on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 47%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,38 (large s, 1H, OH), 7,96 (m, 1H arom.), 7,07 (m, 1H arom.), 6,96 (m, 1H arom.), 10 (4,05 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,42 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,56 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,42 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 0,94 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**8-Benzyloxy-6-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 20c**

En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 4-hydroxy-6-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2l** et en remplaçant le phénylacétylène par la N-Boc propargylamine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 70%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,42 (large s, 1H, OH), 7,99 (m, 1H arom.), 7,45 (m, 5H arom.), 7,16 (m, 1H arom.), 6,96 (m, 1H arom.), 5,27 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,18-4,15 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,02 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1,45 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ). 20

**8-Benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 20d**

En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 4-hydroxy-6-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2l** et en remplaçant le phénylacétylène par l'alcool propargylique O-benzylé on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 73%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,41 (large s, 1H, OH), 8,04 (m, 1H arom.), 7,45- 30

7,38 (m, 10H arom.), 7,19 (m, 1H arom.), 6,96 (m, 1H arom.), 5,27 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,69 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,42 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**4-Benzoyloxy-8-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 47b**

- 5 En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 4-benzoyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **47a** et en remplaçant le phénylacétylène par le 1-hexyne on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 55%. <sup>1</sup>H- RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,21-8,19 (d, 1H arom.), 7,90-7,87 (d, 1H arom.), 7,70 (s, 1H arom.),  
10 7,58-7,38 (m, 11H arom.), 5,50 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,35 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2,62-2,57 (t, 2H, CC-CH<sub>2</sub>), 1,69-1,51 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0,99-0,94 (t, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

**4,8-Dibenzoyloxy-6-(3-benzoyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 49a**

- 15 En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 4,8-dibenzoyloxy-6-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle **46b** et en remplaçant le phénylacétylène par l'alcool propargylique O-benzylé on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 95%. <sup>1</sup>H- RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,98-7,97 (d, 1H arom.), 7,72 (s, 1H arom.),  
20 7,56-7,33 (m, 20H arom.), 7,18-7,17 (d, 1H arom.), 5,49 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,36 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,34 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>), 4,43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>).

**4,8-Dibenzoyloxy-7-(3-benzoyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 54a**

- 25 En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 4,8-dibenzoyloxy-7-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle **50c** et en remplaçant le phénylacétylène par l'alcool propargylique O-benzylé on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 38%.  
30 <sup>1</sup>H- RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,97-7,92 (d, 1H arom.), 7,69 (s, 1H arom.),

7,57-7,23 (m, 21H arom.), 5,68 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,51 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,35 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,69 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>), 4,48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>).

**4,8-Dibenzyloxy-7-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 55a**

- 5 En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 4,8-dibenzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **50c** on obtient le produit titre. Rdt : 58%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,99-7,94 (d, 1H arom.), 7,69-7,27 (m, 22H arom.), 5,73 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,52 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,36 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

10

**4-Benzyloxy-8-cyano-6-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 65b**

- 15 En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 6-bromo-8-cyano-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **65a**, on obtient le produit titre. Rdt : 66%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,60 (d, 1H, *J* = 2Hz, 1H arom.), 8,26-8,25 (d, 1H, *J* = 2Hz, 1H arom.), 7,80 (s, 1H arom.), 7,60-7,39 (m, 10H arom.), 5,40 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,09 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

- 20 **4-Benzyloxy-8-cyano-3-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 67b**

- En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 3-bromo-4-benzyloxy-8-cyano-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **67a**, on obtient le produit titre. Rdt : 9%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,63-8,58 (m, 1H arom.), 8,17-8,13 (m, 1H arom.), 7,97-7,41 (m, 11H arom.), 5,61 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).
- 25

**8-Cyano-4-hydroxy-6-[(triméthylsilyl)éthynyl]-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 69a**

En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 6-bromo-8-cyano-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **65a**, on obtient le produit titre. Rdt : 27%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,24 (large s, 1H, OH), 8,60 (m, 1H arom.), 8,02 (m, 1H arom.),  
5 7,01 (m, 1H arom.), 4,08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 0,27 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**3-triméthylsilyléthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 57a**

En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 3-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **45a** et en remplaçant le phénylacétylène par le triméthylsilylacétylène on obtient le produit titre. Rdt : 46 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,65 (dd, 1 H, *J* = 1 et 8 Hz, Harom.), 8,12 (dd, 1 H, *J* = 1 et 8 Hz, Harom.), 7,83 (t, 1 H, *J* = 8 Hz, Harom.), 7.80 (m, 1 H, OH), 4,14 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).  
15

**3-phényléthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 68a**

En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 3-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **45a** on obtient le produit titre. Rdt : 63 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,65 (dd, 1 H, *J* = 2 et 8 Hz, Harom.), 8,11 (dd, 1 H, *J* = 2 et 8 Hz, H arom.), 7,85 (m, 2 H, Harom. et OH), 7,55 (m, 3 Harom.), 4,16 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).  
20

**3-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 70a**

En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 3-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle et en remplaçant le phénylacétylène par le 3-benzyloxyprop-1-yne on obtient le produit titre. Rdt : 43 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,54 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, Harom.), 8,10 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, H arom.), 7,81  
30

(t, 1 H,  $J=8$  Hz,  $\text{H}^6$ ), 7,40 (m, 10H, 10  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 5,57 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{benz.}$ ), 4,80 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{benz.}$ ), 4,70 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ).

**3-(3'-N-(*ter*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-hydroxy-**

**5 quinoléine-2-carboxylate de benzyle 71a**

En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 3-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle et en remplaçant le phénylacétylène par le 3-N-(*ter*butoxycarbonyl)aminoprop-1-yne on obtient le produit titre. Rdt : 43 %.  $^1\text{H}$

10 RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,48 (d, 1 H,  $J=8$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,08 (d, 1 H,  $J=8$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,76 (t, 1 H,  $J=8$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,46 (m, 5  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 5,54 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{benz.}$ ), 5,05 (s, 1 H, 1 NH), 4,63 (d, 2 H,  $J=6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 1,49 (s, 9 H, 3  $\text{CH}_3$ ).

**15 5-phényléthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 74a**

En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 5-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **72c** on obtient le produit titre. Rdt : 97 %.  $^1\text{H}$  RMN (200

20 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,03 (d, 1 H,  $J=8$  Hz,  $\text{H}^7$ ), 7,90 (d, 1 H,  $J=8$  Hz,  $\text{H}^6$ ), 7,86 (s, 1  $\text{H}^3$ ), 7,56 (m, 2  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,32 (m, 6  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,05 (m, 2  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 5,46 (s, 2 H benz.), 4,08 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

**5-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate**

**25 de méthyle 74a**

En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 5-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **72c** et en remplaçant le phénylacétylène par le 3-benzyloxyprop-1-yne on obtient le produit titre. Rdt : 59 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,

30  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,94 (d, 1 H,  $J=8$  Hz, 1  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,79 (s, 1  $\text{H}^3$ ), 7,74 (d, 1 H,  $J=8$



Hz, 1 Harom.), 7,51 (m, 2 Harom.), 7,32 (m, 8 Harom.), 5,33 (s, 2 Hbenz.), 4,49 (s, 2 Hbenz.), 4,04 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,83 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>O).

**5-(3'-N-(*ter*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-**

**5 quinoléine-2-carboxylate de méthyle 75a**

En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 5-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **72c** et en remplaçant le phénylacétylène par le 3-N-(*ter*butoxycarbonyl)aminoprop-1-yne on obtient le produit titre. Rdt : 89 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,92 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, 1 Harom.), 7,79 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,72 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, 1 Harom.), 7,57 (m, 2 Harom.), 7,49 (m, 3 Harom.), 5,33 (AB, 2 H, *H* = 6 Hz, 2 Hbenz.), 4,05 (m, 1 HN), 4,04 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,65 (d, 2 H, *J* = 6 Hz, CH<sub>2</sub>N), 1,44 (s, 9 H, 3 CH<sub>3</sub>).

**15 6-phényléthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 118a**

En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **31e** on obtient le produit titre. Rdt : 85 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,58 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, 1 Harom.), 8,20 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, 1 Harom.), 7,80 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,49 (m, 5 Harom.), 5,41 (s, 2 Hbenz.), 4,07 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

**6-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 119a**

**25** En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **31e** et en remplaçant le phénylacétylène par le 3-benzyloxyprop-1-yne on obtient le produit titre. Rdt : 87 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,51 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, 1 Harom.), 8,07 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, 1 Harom.),

7,79 (s, 1  $\text{H}^3$ ), 7,44 (m, 10  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 5,39 (s, 2  $\text{H}_{\text{benz.}}$ ), 4,69 (s, 2  $\text{H}_{\text{benz.}}$ ), 4,69 (s,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,02 (s, 3  $\text{H}$ ,  $\text{OCH}_3$ ).

**6-(3'-N-(*tert*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 121a**

En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **31e** et en remplaçant le phénylacétylène par le 3-N-(*tert*butoxycarbonyl)aminoprop-1-yne on obtient le produit titre. Rdt : 87 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,48 (d, 1  $\text{H}$ ,  $J = 2$  Hz, 1  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,06 (d, 1  $\text{H}$ ,  $J = 2$  Hz, 1  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,78 (s, 1  $\text{H}^3$ ), 7,50 (m, 5  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 5,38 (s, 2  $\text{H}_{\text{benz.}}$ ), 4,82 (m, 1  $\text{HN}$ ), 4,19 (d, 2  $\text{H}$ ,  $J = 5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 4,04 (s, 3  $\text{H}$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 1,68 (s, 9  $\text{H}$ , 3  $\text{CH}_3$ ).

**6-(3'-pyridyl)éthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 122a**

En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **31e** et en remplaçant le phénylacétylène par le 3-pyridylacétylène on obtient le produit titre. Rdt : 95 %.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,83 (s, 1  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,63 (m, 2  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,20 (d, 1  $\text{H}$ ,  $J = 2$  Hz, 1  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,87 (dt, 1  $\text{H}$ ,  $J = 2$  et 8 Hz, 1  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,82 (s, 1  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,48 (m, 5  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,34 (dd, 1  $\text{H}$ ,  $J = 5$  et 8 Hz, 1  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 5,42 (s, 2  $\text{H}_{\text{benz.}}$ ), 4,06 (s, 3  $\text{H}$ ,  $\text{OCH}_3$ ).

**6-(5'-cyanopent-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 123a**

En remplaçant dans l'exemple 15 le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **31e** et en remplaçant le phénylacétylène par le 5-cyanopent-1-yne on obtient le produit titre. Rdt : 91 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,

$\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,46 (s, 1 H<sub>arom.</sub>), 8,06 (s, 1 H<sub>arom.</sub>), 7,78 (s, 1 H<sub>arom.</sub>), 7,49 (m, 5 H<sub>arom.</sub>), 5,39 (s, 2 H<sub>benz.</sub>), 4,04 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 2,64 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2,01 (t, 2 H, J = 7 Hz, CH<sub>2</sub>).

5 **8-Benzyloxy-5-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 80a**

En remplaçant dans l'exemple 15, le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 8-benzyloxy-5-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle **5b** on obtient le produit titre. Rdt : 68%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,85-8,80 (d, 1H<sub>arom.</sub>), 8,35-8,31 (d, 1H<sub>arom.</sub>), 8,30-7,38 (m, 16H<sub>arom.</sub>),  
10 7,15-7,11 (d, 1H<sub>arom.</sub>), 5,53 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,46 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>).

**8-Benzyloxy-4-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 83a**

En remplaçant dans l'exemple 15, le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 8-benzyloxy-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **11** et en remplaçant le phénylacétylène par le  
15 1-hexyne on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 84%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,26 (s, 1H<sub>arom.</sub>), 7,87 (d, 1H, J = 8Hz, 1H<sub>arom.</sub>), 7,57-7,27 (m, 6H<sub>arom.</sub>), 7,12 (d, 1H, J = 8Hz, 1H<sub>arom.</sub>), 5,45 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,60 (t, 2H, J = 8Hz, CH<sub>2</sub>), 1,75-1,54 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 1,01 (t, 3H, J =  
20 7Hz, CH<sub>3</sub>).

**8-Benzyloxy-4-(5-benzyloxy-pent-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 84a**

En remplaçant dans l'exemple 15, le 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 8-benzyloxy-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **11** et en remplaçant le phénylacétylène par le  
25 5-benzyloxy-pent-1-ynyl on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 84%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,24 (s, 1H<sub>arom.</sub>), 7,3 (d, 1H, J = 7Hz, 1H<sub>arom.</sub>), 7,54-7,27 (m, 11H<sub>arom.</sub>), 7,12 (d, 1H, J = 8Hz, 1H<sub>arom.</sub>), 5,44 (s, 2H,

OCH<sub>2</sub>), 4,57 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,69 (t, 2H, *J* = 6Hz, CH<sub>2</sub>), 2,74 (t, 2H, *J* = 7Hz, CH<sub>2</sub>), 2,05-1,98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**8-Benzyloxy-7-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-**

**5 quinoléine-2-carboxylate de méthyle 90a**

En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par la 8-benzyloxy-4-hydroxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **50c** et en remplaçant le phénylacétylène par la N-Boc propargylamine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 47%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,13 (large s, 1H, OH), 7,94 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 7,40-7,28 (m, 6H arom.), 6,86 (s, 1H arom.), 5,42 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,23 (d, 2H, *J* = 6Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 3,98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,47 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**4,8-Dibenzyloxy-7-(hex -1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 91a**

15 En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par le 4,8-dibenzyloxy-7-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle **50c** et en remplaçant le phénylacétylène par le 1-hexyne on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 63%. <sup>1</sup>H- RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,90 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 7,66-7,28 (m, 17H arom.), 5,61 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,51 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,34 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 2,52 (t, 2H, *J* = 7Hz, CH<sub>2</sub>), 1,62-1,53 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 0,96 (t, 3H, *J* = 7Hz, CH<sub>3</sub>).

**8-Amino-4-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 93a**

25 En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par 8-nitro-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **92a** et en remplaçant le phénylacétylène par le 1-hexyne on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 45%. <sup>1</sup>H- RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,15 (s, 1H arom.), 7,58-7,41 (m, 2H arom.), 6,96 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 5,18 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,59 (t, 2H, *J* = 7Hz, CH<sub>2</sub>), 1,74-1,49 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 0,99 (t, 3H, *J* = 7Hz, CH<sub>3</sub>).

**8-Amino-4-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 94a**

En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par la 8-nitro-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **92a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 48%. <sup>1</sup>H- RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,33 (s, 1H arom.), 7,73-7,45 (m, 7H arom.), 7,01 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 5,18 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

10 **8-Nitro-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 95a**

En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par la 8-nitro-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **92a** et en remplaçant le phénylacétylène par la N-Boc propargylamine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 67%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,52 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 8,34 (s, 1H arom.), 8,13 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 7,76 (t, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 4,98 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,34 (d, 2H, *J* = 6Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 3,91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,51 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

20

**4-(3-Benzyloxy-prop-1-ynyl)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 96a**

En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par la 8-nitro-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **92a** et en remplaçant le phénylacétylène par l'alcool propargylique O-benzylé on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 40%. <sup>1</sup>H- RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,52 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 8,38 (s, 1H arom.), 8,13 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 7,77 (t, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 7,42-7,36 (m, 5H arom.), 4,76 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,59 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

30

**4-(3-acétyl-aminoprop-1-ynyl)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 97a**

En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par la 8-nitro-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **92a** et en remplaçant le phénylacétylène par la N-acétyl propargylamine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 55%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,30 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 8,15 (s, 1H arom.), 8,07 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 7,75 (t, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 6,70 (s, H, NH), 4,49 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,38 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

10

**4-Benzyloxy-8-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 111a**

En remplaçant dans l'exemple 15, la 4-hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2k** par la 8-bromo-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **47a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 48%. <sup>1</sup>H- RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,29 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 8,04 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 7,76-7,39 (m, 11H arom.), 7,38 (s, 1H arom.), 5,38 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,09 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

15

**EXEMPLE 16****8-Benzyloxy-6-benzyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 23a**

Au 4-hydroxy-6-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2l** (282mg, 0,726mmole) dans le tétrahydrofurane dégazé (10ml) ajouter le bromure de benzylzincique (0,5M/THF, 7,26ml) et le tétrakistriphénylphosphine palladium(0). Chauffer à 50°C pendant quatre heures, évaporer à sec. Reprendre dans l'acétate d'éthyle, laver avec une solution d'acide chlorhydrique 2N, laver à l'eau et avec une solution saturée de chlorure de sodium. Sécher sur sulfate de sodium, filtrer, évaporer à sec. Triturer dans le diéthyléther, filtrer pour obtenir le composé titre. Rdt : 49%. <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, méthanol-d<sub>4</sub>) : δ 7,84 (m, 1H arom.), 7,70-7,15 (m, 10H arom.), 7,03 (m, 1H arom.), 6,96 (m, 1H arom.), 5,35 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,08 (m, 5H, OCH<sub>3</sub> et CH<sub>2</sub>).

20

25

30

## EXEMPLE 17

**4,8-Dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle**  
**21d**

5 Au 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** (132mg, 0,246mmole) solubilisé dans le dichlorométhane, le méthanol ou l'acide acétique dégazé (15ml), ajouter le palladium sur charbon (10%) (30mg) puis placer le tout sous hydrogène, à 30 psi  
10 pour la nuit. Filtrer sur célite, laver deux fois avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH :8/2 puis évaporer à sec. Triturer dans le diéthyl éther et filtrer pour obtenir le composé titre. Rdt : 95%. <sup>1</sup>H-RMN (200MHz, Méthanol-d<sub>4</sub>) : δ 7,56 (s, 1H arom.), 7,02 (m, 2H arom.), 4,06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,60 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

15

**4,8-Dihydroxy-6-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 21c**

En remplaçant dans l'exemple 17, le 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par le 8-benzyloxy-6-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de  
20 méthyle **20c** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 70%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,68 (large s, 1H, OH), 7,60 (m, 1H arom.), 7,08 (m, 1H arom.), 6,98 (m, 1H arom.), 4,83 (large s, 1H, NH), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,79 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,44 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

25

**4-Hydroxy-8-méthoxy-6-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 21a**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par la 4-hydroxy-8-méthoxy-6-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **20a** on obtient de la même  
30 façon le produit titre. Rdt : 72%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,38 (large s,

1H, OH), 7,78 (m, 1H arom.), 7,31-7,17 (m, 5H arom.), 6,98 (m, 1H arom.), 6,76 (m, 1H arom.), 4,04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,01 (m<sup>2</sup>, 4H, 2CH<sub>2</sub>).

#### 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-heptyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 21b

5 En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par la 4-hydroxy-8-méthoxy-6-(hept-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **20b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 74%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,38 (large s, 1H, OH), 7,71 (m, 1H arom.), 6,97-6,93 (m, 2H arom.), 4,03 (s, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>),  
10 2,75-2,67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,31 (m, 8H, 4xCH<sub>2</sub>), 0,88 (m, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-propyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 18r

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-  
15 hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par la 4-hydroxy-8-méthoxy-6-propényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **18q** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 82%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,38 (large s, 1H, OH), 7,70 (m, 1H arom.), 6,96-6,92 (m, 2H arom.), 4,03 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 2,73-2,65 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,76-1,65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,99-0,92 (t, 3H, CH<sub>3</sub>).

20

#### 8-Hydroxy-4-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 13a

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par la 8-benzyloxy-4-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **12a** on obtient de la même  
25 façon le produit titre. Rdt : 88%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,60 (large s, 1H, OH), 8,01 (m, 1H arom.), 7,56 (m, 1H arom.), 7,30-7,22 (m, 7H arom.), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,42(t, 2H, J = 8Hz, CH<sub>2</sub>), 3,10(t, 2H, J = 8Hz, CH<sub>2</sub>).

30

#### 8-Hydroxy-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 13b



En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par la 8-benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **12b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 90%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,07 (s, 1H arom.), 7,54-7,28 (m, 3H arom.), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,46 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

#### **8-Hydroxy-4-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 13c**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par la 8-benzyloxy-4-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **12c** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 95%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,6 (large s, 1H, OH), 8,11 (m, 1H arom.), 7,69-7,07 (m, 3H arom.), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,56 (t, 2H, *J* = 8Hz, CH<sub>2</sub>), 3,24 (t, 2H, *J* = 8Hz, CH<sub>2</sub>), 3,10 (t, 2H, *J* = 8Hz, CH<sub>2</sub>).

#### **Acide 8-hexyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 47c**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par la 4-benzyloxy-8-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **47b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 70%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,03-8,01 (m, 1H arom.), 7,66-7,62 (m, 1H arom.), 7,46-7,44 (m, 1H arom.), 7,05 (s, 1H arom.), 3,11-3,09 (t, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 1,69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,34 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 0,88 (m, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### **Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique 49b**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par la 4,8-dibenzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **49a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 71%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,38

(s, 1H arom.), 7,02 (s, 1H arom.), 6,86 (s, 1H arom.), 3,45-3,39 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,69 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,76 (t, 2H, CH<sub>2</sub>).

**Acide 4,8-dihydroxy-7-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique 54b**

5 En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par la 4,8-dibenzyloxy-7-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **54a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 50%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,55 (d, 1H arom.), 7,12-7,09 (d, 1H arom.), 6,58 (s, 1H arom.), 3,50-3,42 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,78-2,74 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,77-1,72 (t, 2H, CH<sub>2</sub>).

**Acide 4,8-dihydroxy-7-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylique 55b**

15 En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par la 4,8-dibenzyloxy-7-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **55a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 87%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,95 (large s, 1H, CO<sub>2</sub>H), 7,55-7,52 (d, 1H arom.), 7,38-7,19 (m, 7H arom.), 3,11-2,94 (m, 4H, Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

20 **8-Cyano-4-hydroxy-6-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 65c**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par la 4-benzyloxy-8-cyano-6-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **65b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 8%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,19 (large s, 1H, OH), 8,40 (m, 1H arom.), 7,71 (m, 1H arom.), 7,33-7,12 (m, 5H arom.), 7,02 (s, 1H arom.), 4,08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,07-2,98 (m, 4H, Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

**8-Cyano-6-éthyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 69c**

30 En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par la 8-cyano-6-éthynyl-4-

hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **69b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 82%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, MeOD) :  $\delta$  8,20 (m, 1H arom.), 7,99 (m, 1H arom.), 6,98 (m, 1H arom.), 3,98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,26-1,23 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

5

**Acide 8-hexyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 47b**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par la 4-benzyloxy-8-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **47a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 70%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  8,03-8,01 (m, 1H arom.), 7,66-7,62 (m, 1H arom.), 7,46-7,44 (m, 1H arom.), 7,05 (s, 1H arom.), 3,11-3,09 (t, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 1,69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,34 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 0,88 (m, 3H, CH<sub>3</sub>).

15 **Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique 49b**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par la 4,8-dibenzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **49a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 71%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7,38 (s, 1H arom.), 7,02 (s, 1H arom.), 6,86 (s, 1H arom.), 3,45-3,39 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,69 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,76 (t, 2H, CH<sub>2</sub>).

25 **Acide 4,8-dihydroxy-7-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique 54b**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par la 4,8-dibenzyloxy-7-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **54a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 50%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  7,55 (d, 1H arom.), 7,12-7,09 (d, 1H arom.), 6,58 (s, 1H arom.), 3,50-3,42 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,78-2,74 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,77-1,72 (t, 2H, CH<sub>2</sub>).

**Acide 4,8-dihydroxy-7-phényéthyl-quinoléine-2-carboxylique 55b**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par la 4,8-dibenzyloxy-7-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **55a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 87%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,95 (large s, CO<sub>2</sub>H), 7,55-7,52 (d, 1H arom.), 7,38-7,19 (m, 7H arom.), 3,11-2,94 (m, 4H, Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

**Acide 8-hydroxy-5-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique 80b**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par la 8-benzyloxy-5-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **80a**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 55%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,15 (s, 1H, OH), 7,25-7,18 (m, 9H arom.), 2,82-2,61 (m, 4H arom.).

**8-Benzyloxy-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 83b**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par la 8-benzyloxy-4-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **83a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 67%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,17 (s, 1H arom.), 7,58-7,32 (m, 7H arom.), 7,10 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 5,45 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,10 (t, 2H, J = 8Hz, CH<sub>2</sub>), 1,79-1,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,39-1,27 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 0,90 (t, 3H, J = 7Hz, CH<sub>3</sub>).

**8-Benzyloxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 84b**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par la 8-benzyloxy-4-(5-benzyloxy-pent-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **84a** on obtient de la

même façon le produit titre. Rdt : 97%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8,02 (s, 1H arom.), 7,53-7,333 (m, 7H arom.), 6,76 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 4,51 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,05 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,49 (t, 2H,  $J = 8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3,11 (t, 2H,  $J = 8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1,77-1,65 (m, 6H, 3 x  $\text{CH}_2$ ).

5

**8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 85a**

En remplaçant dans l'exemple 17, le 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-  
10 hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par le 8-benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **12b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 93%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,07 (s, 1H arom.), 7,59-7,27 (m, 7H arom.), 7,09 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,45 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,65 (large s, 1H, NH), 4,05 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,29-3,09  
15 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 2,02 (d, 2H,  $J = 7,6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1,47 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ).

**4,8-Dihydroxy-7-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 90b**

En remplaçant dans l'exemple 17, le 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-  
20 hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par le 8-benzyloxy-7-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **90a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 95%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,75 (large s, 1H, OH), 7,82 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,12 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,04 (s, 1H arom.), 5,09 (large s, 1H, NH), 4,04  
25 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,12-3,08 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2,87-2,82 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,92-1,90 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,53 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ).

**Acide 4,8-Dihydroxy-7-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 91b**

En remplaçant dans l'exemple 17, le 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-  
30 hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par le 4,8-dibenzyloxy-7-(hex -

1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **91a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 50%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,90 (large s, 1H, OH), 7,58-7,22 (m, 2H arom.), 7,22 (s, 1H arom.), 2,75-2,71 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,66-1,62 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,28-1,22 (m, 6H, 3 x  $\text{CH}_2$ ), 0,84(t, 3H,  $J = 7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ).

5

#### **4-Hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 111b**

En remplaçant dans l'exemple 17, le 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par le 4-benzyloxy-8-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **111a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 72%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,75 (large s, 1H, OH), 8,24 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,51 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,31-7,15 (m, 6H arom.), 6,92 (s, 1H arom.), 4,09 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,16-3,04 (m, 4H, 2 x  $\text{CH}_2$ ).

#### 15 EXEMPLE 18

##### **8-Benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15a**

Mettre en suspension la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2a** (350mg, 1,13mmole) dans le 1,2-dichloro-éthane (15ml). A température ambiante, rajouter le tosyl isocyanate (0,2ml, 1,35mmole), puis chauffer à reflux pendant 12 h. Evaporer le solvant et triturer le résidu dans l'éther de pétrole. Filtrer le produit solide obtenu. Rdt : 73%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,97 (s, 1H, NH), 8,19 (s, 1H arom.), 8,05 (m, 3H arom.), 7,99-7,16 (m, 9H arom.), 5,30 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,06 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

25

##### **8-Nitro-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15c**

En remplaçant dans l'exemple 18, la 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2a** par la 4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2r**, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 60%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  12,21 (s, 1H, NH), 8,92-8,73 (m, 2H arom.), 8,28 (s, 1H arom.),

30

7,89 (m, 3H arom.), 7,41 (d, 2H,  $J = 8\text{Hz}$ , 2H arom.), 3,98 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2,36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

#### EXEMPLE 19

##### 5 **4-Amino-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 17a**

Refroidir l'acide sulfurique (3ml) concentré à 0°C. Rajouter la 8-hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15b (100mg, 0,27mmole). Laisser tourner à 0°C pendant 2h, puis diluer à l'eau (20ml). Basifier cette solution à pH = 6-7 avec une solution de bicarbonate de sodium saturée.

10 Extraire la phase aqueuse avec l'acétate d'éthyle. Sécher sur sulfate de sodium, évaporer la phase organique. Rdt : 100%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz, MeOD) :  $\delta$  7,70 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,60-7,52 (m, 2H arom.), 7,26 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H arom.), 4,20 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

##### 15 **4,8-Diamino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 17b**

En remplaçant dans l'exemple 19, la 8-hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par la 8-amino-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 15d, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 79%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,36 (s, 1H arom.), 7,30 (m, 1H arom.), 7,02 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,89 (d, 1H,  $J = 9\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,17 (large s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4,85 (large s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 4,00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

##### **4-méthylamino-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 38b**

25 En remplaçant dans l'exemple 19 le 8-hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylique 15b par 4-(*N*-méthyl-toluène-4-sulfonylamino)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 38a on obtient le composé titre. Rdt : 86 %.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,96 (d, 1 H,  $J = 9\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7,94 (d, 1 H,  $J = 8\text{ Hz}$ ,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7,52 (dd, 1 H,  $J = 8\text{ et } 9\text{ Hz}$ ,  $\text{H}^6$ ), 7,32 (s, 1 H,  $\text{H}^3$ ), 5,50 (s, 1 H,  $\text{NH}$ ), 4,00 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,15 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

## EXEMPLE 20

**Acide 8-acétylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 28a**

Mettre en suspension dans l'acétonitrile (10ml) la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** (200mg, 0,92mmole). A température ambiante et sous argon rajouter la triéthylamine (0,13ml, 0,93mmole), puis le chlorure d'acétyle (0,065ml, 0,91mmole). Laisser agiter pendant 3h, puis évaporer le solvant. Reprendre le résidu dans l'eau et laver à l'acétate d'éthyle. Sécher la phase organique sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrer et évaporer les solvants. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, éluant : AcOEt. Le produit O,N-diacétylé (100mg, 0,33mmole) ainsi obtenu est solubilisé dans un mélange THF/eau : 1/1 (10ml). Ajouter la solution 1N de soude (1ml). Agiter à température ambiante pendant une nuit. Refroidir la solution à 0°C, puis acidifier à pH = 3 avec une solution HCl 2N. Filtrer le précipité obtenu. Rdt : 50%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, MeOD) : δ 8,25 (large s, 1H arom.), 8,06 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,50 (m, 1H arom.), 7,30 (s, 1H arom.), 5,36 (large s, 1H, NH), 2,31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**Acide 8-pivaloylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 28b**

En remplaçant dans l'exemple 20, le chlorure d'acétyle par le chlorure de pivaloyle, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 20%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12,72 et 12,24 (2s large, 2H, COOH et OH), 10,24 (large s, 1H, NH), 8,52 (s, 1H arom.), 7,85 (d, 1H, J = 9Hz, 1H arom.), 7,60-7,47 (m, 2H arom.), 1,35 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),

**Acide 8-benzoylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 28c**

En remplaçant dans l'exemple 20, le chlorure d'acétyle par le chlorure de benzoyle, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 65%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13,01 et 12,10 (2s large, 2H, COOH et OH), 10,84 (large s, 1H, NH), 8,72 (s, 1H arom.), 8,00 (m, 3H arom.), 7,53 (m, 5H arom.).



**8-Benzyloxy-4-(3-benzoyl-aminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 85c**

En remplaçant dans l'exemple 20, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** par la 4-(3-aminoprop-1-yl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **85b** et le chlorure d'acétyl par le chlorure de benzoyle, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 93%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,08 (s, 1H arom.), 7,78-7,28 (m, 12H arom.), 7,10 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,27 (large s, 1H, NH), 5,44 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,04 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,67-3,57 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,22 (t, 2H,  $J = 7,8\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2,19-2,11 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ).

10

EXEMPLE 21

**8-Benzylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 29a**

Dissoudre la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** (200mg, 0,92mmole) dans le méthanol (5ml). Sous argon et à température ambiante ajouter le benzaldéhyde (0,1ml, 0,98mmole). Chauffer à reflux une nuit puis refroidir le milieu réactionnel à 0°C. Rajouter  $\text{NaBH}_4$  (87mg, 2,30mmole) et laisser tourner à froid pendant 1h. Evaporer le méthanol, reprendre le résidu dans l'eau froide et extraire à l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est passée à pH = 5 avec une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Cette phase aqueuse est réextraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, éluant : Hex/AcOEt : 1/1. Rdt : 85%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  9,50 (s très large, 1H, OH), 7,79 (large s, 1H, NH), 7,37 (m, 8H arom.), 7,00 (s, 1H arom.), 4,47 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,01 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

25

**6-(Benzylamino-méthyl)-4-hydroxy-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 25a**

En remplaçant dans l'exemple 21, la 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** par la 4-hydroxy-6-formyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de

30

méthyle **2o** et le benzaldéhyde par la benzylamine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 42%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,80 (m, 1H arom.), 7,36-7,30 (m, 5H arom.), 7,23 (m, 1H arom.), 6,97 (m, 1H arom.), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,91 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3,83 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>).

5

## EXEMPLE 22

### Acide 4,8-dihydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylique **44b**

Dissoudre la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** (143mg, 0,381mmole) dans un mélange HCl 37%/Acide acétique (4mL/2mL). Chauffer à 110°C pendant une nuit. Evaporer à sec et reprendre dans HCL 2M puis filtrer le précipité formé. Rdt : 80%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,87-7,82 (m, 2H arom.), 7,51 (m, 1H arom.), 7,09 (m, 2H arom.), 6,64 (m, 1H arom.).

### 15 Acide 4,8-dihydroxy-6-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique **19k**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 4-hydroxy-6-(4-chloro-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **18k** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 70%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,79 (m, 1H arom.), 7,76-7,72 (m, 2H arom.), 7,58-7,54 (m, 2H arom.), 7,48 (m, 1H arom.), 6,92 (large s, 1H arom.).

### 25 Acide 4,8-dihydroxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique **19m**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 8-benzyloxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **18m** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 80%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,97 (m, 1H arom.), 7,82 (m, 1H arom.), 7,74 (m, 2H arom.), 7,47 (m, 1H arom.), 7,06 (large s, 1H arom.).

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylique 19o**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **18o** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 70%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,37 (s, 1H arom.), 8,16-8,14 (m, 1H arom.), 8,07-8,05 (m, 1H arom.), 7,43 (m, 2H arom.), 7,03 (s, 1H arom.), 6,99 (m, 1H arom.).

**Acide 4-hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylique 45c**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 4-benzyloxy-8-phénylquinoléine-2-carboxylate de benzyle **45b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 82%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,00 (large s, 1H, OH), 8,20-8,17 (d, 1H arom.), 7,74-7,71 (d, 1H arom.), 7,70-7,52 (m, 6H arom.), 6,78 (s, 1H arom.).

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(2-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique 46d**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 4,8-dibenzyloxy-6-(2-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **46c** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 87%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,62-7,57 (m, 5H arom.), 7,23 (d, 1H arom.), 7,00 (large s, 1H arom.).

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique 48b**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 4,8-dibenzyloxy-6-(3-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **48a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 76%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,76 (large

s, 1H, COOH), 7,82-7,69 (m, 3H arom.), 7,59-7,46 (m, 3H arom.), 7,04 (large s, 1H arom.).

**Acide 4,8-dihydroxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylique 50f**

- 5 En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 4,8-dibenzyloxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **50e** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 69%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,18 (large s, 1H, COOH), 7,78-7,63 (m, 3H arom.), 7,59-7,38 (m, 4H arom.), 7,19 (large s, 1H arom.).

10

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(2-méthoxyphényl)-quinoléine-2-carboxylique 51b**

- En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 4,8-dibenzyloxy-6-(2-méthoxyphényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **51a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 31%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,63 (d, *J* = 1,7Hz, 1H arom.), 7,43-7,35 (m, 2H arom.), 7,32 (d, *J* = 1,7Hz, 1H arom.), 7,18-7,04 (m, 2H arom.), 6,97 (large s, 1H arom.), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).
- 15

**Acide 4,8-dihydroxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylique 53d**

- 20 En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 4,8-dibenzyloxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **53c** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 75%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,87 (large s, 1H, COOH), 7,58-7,56 (m, 1H arom.), 7,37-7,14 (m, 7H arom.).

25

**Chlorhydrate de l'acide 4,8-dihydroxy-6-pipéridin-2-yl-quinoléine-2-carboxylique 61b**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 4,8-dibenzyloxy-6-pipéridin-2-yl-

quinoléine-2-carboxylate de benzyle **61a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 75%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,17 (large s, 1H, N<sup>+</sup>H), 7,60-7,47 (m, 2H arom.), 7,18 (m, 1H arom.), 3,50 (s, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 1,87-1,67 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

5

**7-bromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium 50h**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par le 7-bromo-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **50b**, on obtient le produit titre sous la forme d'un solide vert. Rdt : 36 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, D<sub>2</sub>O) : δ 7,51 (d, 1 H, J = 7 Hz, Harom.), 7,09 (d, 1 H, J = 7 Hz, Harom.), 6,48 (s, 1 H, H<sup>3</sup>).

10

**Acide 8-hexyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 47b**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par la 4-benzyloxy-8-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **47a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 70%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,03-8,01 (m, 1H arom.), 7,66-7,62 (m, 1H arom.), 7,46-7,44 (m, 1H arom.), 7,05 (s, 1H arom.), 3,11-3,09 (t, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 1,69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,34 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 0,88 (m, 3H, CH<sub>3</sub>).

15

20

**Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique 49b**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par la 4,8-dibenzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **49a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 71%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,38 (s, 1H arom.), 7,02 (s, 1H arom.), 6,86 (s, 1H arom.), 3,45-3,39 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,69 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,76 (t, 2H, CH<sub>2</sub>).

25

**Acide 4,8-dihydroxy-7-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique 54b**

30

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par la 4,8-dibenzyloxy-7-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **54a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 50%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,55 (d, 1H arom.), 7,12-7,09 (d, 1H arom.), 6,58 (s, 1H arom.), 3,50-3,42 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,78-2,74 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,77-1,72 (t, 2H, CH<sub>2</sub>).

#### Acide 4,8-dihydroxy-7-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylique **55b**

En remplaçant dans l'exemple 17, la 8-benzyloxy-6-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle **20d** par la 4,8-dibenzyloxy-7-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **55a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 87%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,95 (large s, CO<sub>2</sub>H), 7,55-7,52 (d, 1H arom.), 7,38-7,19 (m, 7H arom.), 3,11-2,94 (m, 4H, Ph-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

15

#### Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(aminoprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylique **82a**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **12b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 78%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,34 (large s, CO<sub>2</sub>H), 8,82 (large s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 8,26 (s, 1H arom.), 7,76-7,70 (m, 2H arom.), 7,29-7,27 (m, 1H arom.), 4,10 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-).

#### Acide 4-(hex-1-yl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique **83c**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 8-Benzyloxy-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **83c** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 70%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7,96 (s, 1H arom.), 7,47-7,36

(m, 2H arom.), 7,08-7,05 (m, 1H arom.), 3,03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-), 1,77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-), 1,34-1,26 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 0,88 (m, 3H, CH<sub>3</sub>).

**Acide 8-hydroxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 84c**

5 En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 8-Benzyloxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **84c** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 80%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,03 (s, 1H arom.), 7,68-7,66 (m, 2H arom.), 7,24-7,22 (m, 1H arom.), 3,37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-), 1,16 (m, 10 2H, CH<sub>2</sub>-), 1,72-1,44 (m, 6H, 3x CH<sub>2</sub>).

**Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 87c**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 8-hydroxy-4-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de de méthyle **87b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 74%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,93 (large s, 1H, OH), 9,71 (large s, 1H, NH), 7,68-7,66 (m, 2H arom.), 7,24-7,22 (m, 1H arom.), 3,58-3,55 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 3,36-3,34 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>).

20

**Acide 6-(3,5-dichlorophényl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique 88b**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 4,8-dibenzyloxy-6-(3,5-dichlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **88a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 90%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,93 (large s, 1H, OH), 7,82 (s, 1H arom.), 7,76 (s, 2H arom.), 7,65 (s, 1H arom.), 7,48 (s, 1H arom.), 7,08 (s, 1H arom.).

25

**Acide 6-(4-fluorophényl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique 89b**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 4,8-dibenzyloxy-6-(4-fluorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **89a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 95%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,94 (large s, 1H, OH), 7,78-7,71 (m, 3H arom.), 7,45 (s, 1H arom.), 7,35-7,26 (m, 2H arom.), 7,02 (s, 1H arom.).

**Chlorhydrate de l'acide 4,8-Dihydroxy-7-(3-aminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 90c**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 4,8-dihydroxy-7-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de de méthyle **90b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 95%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10,14 (large s, 1H, OH), 8,02 (large s, 3H, N<sup>+</sup>H<sub>3</sub>), 7,60 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,43-7,38 (m, 2H arom), 2,88-2,83 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 1,97-1,92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**Acide 4,8-dihydroxy-5-trifluorométhyl-quinoléine-2-carboxylique 98c**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 8-benzyloxy-4-hydroxy-5-trifluorométhyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **98b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 88%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,73 (large s, 1H, COOH), 10,01 (large s, 1H, OH), 7,78 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,22 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,05 (s, 1H arom.).

25

**Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 102b**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 4-benzyloxy-8-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **102a** on obtient de la même façon le produit

30



titre. Rdt : 86%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  8,12 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 8,01 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,62 (t, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,25 (s, 1H arom.), 3,43-3,39 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 2,01-1,71 (m, 6H, 3 x  $\text{CH}_2$ ).

5 **Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(méthyl)amino-quinoléine-2-carboxylique 103b**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 4-benzyloxy-8-[benzyl(méthyl)amino]-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **103a** on obtient de la  
10 même façon le produit titre. Rdt : 91%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  7,47-7,32 (m, 3H arom), 6,77 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 2.92 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ).

**Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique 104b**

15 En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 4-benzyloxy-8-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **104a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 68%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  7,94 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,72 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,49 (t, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,89 (s,  
20 1H arom.), 3,92-3,90 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ ), 3,13-3,11 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ).

**Chlorhydrate de l'acide 8-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 105b**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 4-benzyloxy-8-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **105a** on obtient de la même  
25 façon le produit titre. Rdt : 96%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) :  $\delta$  7,91 (d, 1H,  $J = 7,6\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,68-7,43 (m, 7H arom.), 6,91 (s, 1H arom.), 4,48 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,48-3,39 (m, 8H, 4 x  $\text{CH}_2$ ).

**Chlorhydrate de l'acide 8-[phényl(méthyl)amino]-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 106b**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 4-benzyloxy-8-[phényl(méthyl)amino]-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **106a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 95%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8,06 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 7,67 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 7,50 (t, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 7,22 (t, 2H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 6,84 (t, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 6,74-6,67 (m, 3H arom.), 3,34 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

10

**Chlorhydrate de l'acide 8-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 107b**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 4-benzyloxy-8-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **107a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 91%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,13 (large s, 1H, CO<sub>2</sub>H), 7,90 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 7,57-7,40 (m, 2H arom.), 6,89 (s, 1H arom.), 3,60-3,40 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 3,39-3,27 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 2,92 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

20

**Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(pyridin-2-yl-amino)-quinoléine-2-carboxylique 109b**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 4-benzyloxy-8-(pyridin-2-yl-amino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **109a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 97%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,01 (large s, 1H, COOH), 10,01 (large s, 2H, NH + OH), 8,20-8,01 (m, 4H arom.), 7,69-7,60 (m, 2H arom.), 7,55 (s, 1H arom.), 7,13 (t, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.).

30

**Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-[2-(1-pipérazinyl)pyrimidinyl]-quinoléine-2-carboxylique 128b**

En remplaçant dans l'exemple 22, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **44a** par la 8-benzyloxy-4-[2-(1-pipérazinyl)pyrimidinyl]-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **128a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 72%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9,56 (large s, 1H, COOH), 8,50-8,44 (m, 2H arom.), 7,69-7,59 (m, 2H arom.), 7,55 (s, 1H arom.), 7,38-7,34 (m, 1H arom.), 6,80-6,75 (m, 1H arom.), 4,07-3,97 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,82-3,78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,17-3,13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

10

**EXEMPLE 23**

**8-Hexyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium 47d**

Placer l'acide 4-hydroxy-8-hexyl-quinoléine-2-carboxylique **47c** (31mg, 0,113mmole) dans l'eau (2mL), puis ajouter 0,111mL de soude 1M. On agite une heure puis on extrait une fois à l'acétate d'éthyle et on évapore à sec la phase aqueuse pour obtenir le composé titre. Rdt : 45%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O) : δ 8,03-8,01 (m, 1H arom.), 7,66-7,62 (m, 1H arom.), 7,47-7,44 (m, 1H arom.), 7,05 (s, 1H arom.), 3,11-3,09 (t, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 1,69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,34 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>), 0,88 (m, 3H, CH<sub>3</sub>).

20

**4,8-Dihydroxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylate de sodium 50g**

En remplaçant dans l'exemple 23, l'acide 4-hydroxy-8-hexyl-quinoléine-2-carboxylique **47c** par l'acide 4,8-dihydroxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylique **50f** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 87%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, D<sub>2</sub>O) : δ 7,59-7,56 (m, 2H arom.), 7,41-7,27 (m, 5H arom.), 6,85 (s, 1H arom.).

25

**4,8-Dihydroxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylate de sodium 53e**

En remplaçant dans l'exemple 23, l'acide 4-hydroxy-8-hexyl-quinoléine-2-carboxylique **47c** par l'acide 4,8-dihydroxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylique

**53d** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 94%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  7,67-7,64 (m, 1H arom.), 7,41-7,17 (m, 5H arom.).

**4-(Hex-1-yl)- 8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium 83d**

5 En remplaçant dans l'exemple 23, la 4-hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylique **47c** par l'acide 4-(hex-1-yl)- 8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique **83c** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 93%.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  7,94 (s, 1H arom.), 7,47-7,43 (m, 2H arom.), 7,06-7,03 (m, 1H arom.), 3,02 (t, 2H,  $J = 7,3\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1,66 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,35-1,22 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ -  
10  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ), 0,87 (t, 3H,  $J = 6,6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ).

**8-amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de sodium 86e**

En remplaçant dans l'exemple 23, la 4-hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylique **47c** par l'acide 8-amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique **86d** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 96%.  $^1\text{H}$ -  
15 RMN (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  10,31 (large s, 1H, OH), 7,66-7,25 (m, 7H arom.), 6,49 (s, 1H arom.), 5,96 (large s, 2H,  $\text{NH}_2$ ).

EXEMPLE 24

20 **8-Benzyloxy-3-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 52a**

Solubiliser la 8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2a** (1,323g, 4,227mmoles) dans 50mL de dichlorométhane, refroidir à  $-5^\circ\text{C}$  puis ajouter la diisopropylamine (0,603mL, 4,279mmoles). Agiter 5 minutes et ajouter la N-bromosuccinimide (0,762g, 4,281mmoles). Laisser agiter 1 heure puis laver  
25 la phase organique avec HCl 2M puis sécher sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  filtrer & évaporer à sec pour obtenir le composé titre. Rdt : 93%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  11,08 (large s, 1H, OH), 7,71-7,69 (d, 1H,  $J = 7,9\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,57-7,54 (d, 1H,  $J = 7,53\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,45-7,35 (m, 6H arom.), 5,43 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3,95 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**8-Benzyloxy-3,7-dibromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 56a**

En remplaçant dans l'exemple 24, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2a** par 8-benzyloxy-7-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **50b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :  
5 53%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,21 (large s, 1H, OH), 8,00-7,97 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 7,57-7,54 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 7,40-7,37 (m, 5H arom.), 5,24 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**3-Bromo-8-cyano-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle 66a**

10 En remplaçant dans l'exemple 24, la 8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2a** par 8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **35b** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 81%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,64 (large s, 1H, OH), 8,62-8,59 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 8,04-8,01 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 7,52-7,47 (t, 1H, *J* = 8Hz, 1H  
15 arom.), 4,14 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

## EXEMPLE 25

**8-Hydroxy-2-(2H-tétrazol-1-yl)-quinoléine 58a**

20 Au 8-hydroxyquinoléine-2-carbonitrile (100mg, 0,587mmole) en solution dans 2 mL de diméthylformamide, ajouter l'azoture de sodium (50mg, 0,769mmole), le chlorure d'ammonium (40mg, 0,748mmole), puis agiter 24h à 120°C. Diluer le milieu réactionnel avec HCl 1M (30mL), puis filtrer le précipité et laver à l'eau et sécher pour obtenir le composé titre. Rdt : 69%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  
25 δ 9,70 (large s, 1H, OH), 8,65-8,61 (d, 1H, *J* = 8,5Hz, 1H arom.), 8,31-8,27 (d, 1H, *J* = 8,5Hz, 1H arom.), 7,66-7,54 (m, 2H arom.), 7,28-7,23 (dd, 1H, *J* = 2Hz et 7Hz, 1H arom.).

**4-Hydroxy-8-(2H-tétrazol-5-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 62a**

En remplaçant dans l'exemple 25, la 8-hydroxyquinoléine-2-carbonitrile par le 8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **35b**, sans ajouter de chlorure d'ammonium et en substituant le diméthylformamide par l'acide acétique, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 69%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,75 et 7,49 (2 large s, 2H, NH et OH), 8,36-8,27 (m, 2H arom.), 7,24-7,16 (m, 1H arom.), 6,67 (s, 1H arom.), 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

#### EXEMPLE 26

##### **8-(Benzyloxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylate d'éthyle 59a**

A la 3-(benzyloxy)benzene-1,2-diamine (300mg, 1,4mmole) en solution dans 2 mL d'éthanol, ajouter le cétomalonate d'éthyle (244mg, 1,4mmole) et l'acide acétique (20μL), puis agiter au reflux une heure. Evaporer à sec et chromatographier pour obtenir le composé titre. Rdt : 34%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,70 (large s, 1H, NH), 7,51-7,31 (m, 6H arom.), 6,96-6,92 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 6,84-6,79 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 5,38 (s, 1H, OCH<sub>2</sub>-Ph), 4,56-4,46 (q, 2H, *J* = 7Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,50-1,42 (t, 3H, *J* = 7Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

#### EXEMPLE 27

##### **[8-(Benzyloxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1H)-ylidène]acétate d'éthyle 60a**

A la 3-(benzyloxy)benzene-1,2-diamine (300mg, 1,4mmole) en solution dans 2 mL d'acide acétique, ajouter le sel de sodium du diéthylloxalacétate (295mg, 1,4mmole), puis agiter au reflux deux heures. Evaporer à sec et chromatographier pour obtenir le composé titre. Rdt : 20%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11,39 (large s, 1H, NH), 8,70 (large s, 1H, NH), 7,53-7,37 (m, 5H arom.), 6,93-6,84 (t, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 6,71-6,67 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 6,57-6,53 (d, 1H, *J* = 8Hz, 1H arom.), 5,84 (s, 1H, C=CH), 5,29 (s, 1H, OCH<sub>2</sub>-Ph), 4,30-4,20 (q, 2H, *J* = 7Hz, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,35-1,28 (t, 3H, *J* = 7Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## EXEMPLE 28

**6-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 124a**

5 Dans une solution dégazée de toluène anhydre (3 mL) contenant du carbonate de césium (220 mg, 0.672 mmole, 1,4 eq.), on ajoute le 6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **31e** (200 mg, 0.48 mmole), la *N*-méthylpipérazine (58 mg, 64  $\mu$ L, 0,58 mmole, 1,2 eq.), le bispalladium (0) dibenzylidèneacétone (8,8 mg, 0,0096 mmole, 0,02 eq.) et le rac-BINAP (18 mg, 0,0289 mmole, 0,06 eq.) et on chauffe à 100°C durant 18 h. On refroidit la solution et évapore à sec, reprend par du dichlorométhane (10 mL), lave à l'eau (5 mL) et par une solution saturée de chlorure de sodium (5 mL), sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtre et évapore. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : MeOH : 95 / 5). On isole le composé titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 64 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7,86 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, Harom.), 7,68 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,57 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, Harom.), 7,46 (m, 5 H arom.), 5,38 (s, 2 H benz.), 4,01 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,40 (m, 4 H, 2 NCH<sub>2</sub>), 2,61 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2,38 (s, 3 H, NCH<sub>3</sub>).

20 **6-(*N*-(*N*-benzyl-pipérazinyl))-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 125a**

En remplaçant dans l'exemple 28 la *N*-méthylpipérazine par la *N*-benzylpipérazine, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 73 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7,89 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, Harom.), 7,71 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,59 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, Harom.), 7,40 (m, 10 H arom.), 5,40 (s, 2 H benz.), 4,05 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,63 (s, 2 H benz.), 3,42 (m, 4 H, 2 NCH<sub>2</sub>), 2,68 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>).

30 **6-(*N*-pipéridinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 126a**

En remplaçant dans l'exemple 28 la *N*-méthylpipérazine par la pipéridine, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 59 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,86 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, **H**arom.), 7,66 (s, 1 **H**<sup>3</sup>), 7,53 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, **H**arom.), 7,47 (m, 10 **H** arom.), 5,38 (s, 2 **H** benz.), 4,01 (s, 3 **H**, OCH<sub>3</sub>), 3,38 (m, 4 H, 2 NCH<sub>2</sub>), 1,70 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>).

**6-diphénylméthylèneamine-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 32a**

10

En remplaçant dans l'exemple 28 la *N*-méthylpipérazine par la diphénylimine, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 82 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,77 (m, 2 H, 2 **H**arom.), 7,67 (s, 1 **H**<sup>3</sup>), 7,53 – 7,12 (m, 16 H, 16 **H**arom.), 5,31 (s, 2 **H** benz.), 4,01 (s, 3 **H**, OCH<sub>3</sub>).

15

**6-(*N*-anilino)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 33a**

En remplaçant dans l'exemple 28 la *N*-méthylpipérazine par l'aniline, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 84 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,87 (m, 2 H, 2 **H**arom.), 7,68 (s, 1 **H**<sup>3</sup>), 7,40 (m, 9 H, 9 **H**arom.), 6,24 (s, 1 H, 1NH), 7,20 (m, 2 H, 2 **H**arom.), 5,36 (s, 2 **H** benz.), 4,02 (s, 3 **H**, OCH<sub>3</sub>).

20

**5-(pipéridin-1-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 77a**

25

En remplaçant dans l'exemple 28 la *N*-méthylpipérazine par la pipéridine et le 6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par le 5-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **72c**, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 61 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,10 (d, 1 H, *J* = 8 Hz, **H**arom.), 7,70 (s, 1 **H**<sup>3</sup>), 7,49 (m, 2 H, 2

30



Harom.), 7,47 (m, 3 H arom.), 6,94 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 5,37 (s, 2 H benz.), 4,03 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,29 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 2,83 (m, 2 H, NCH<sub>2</sub>), 1,48 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>).

5 **5-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 78a**

En remplaçant dans l'exemple 28 la *N*-méthylpipérazine par la *N*-benzylpipérazine et le 6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle par le 5-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 72c, on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 58 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,07 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 7,75 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,52 (m, 5 H, 5 Harom.), 7,21 (m, 5 H arom.), 7,96 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, Harom.), 5,33 (s, 2 H benz.), 4,04 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 3,20 (m, 2 H, 2 NCH), 3,18 (s, 2 H benz.), 2,93 (m, 2 H, 2 NCH), 2,54 (m, 2 H, 2 NCH), 1,96 (m, 2 H, 2 NCH).

15

**4,8-Dibenzyloxy-6-pipéridin-2-yl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 61a**

En remplaçant dans l'exemple 28 la *N*-méthylpipérazine par la pipéridine et le 6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 72c par le 4,8-dibenzyloxy-6-bromoquinoléine-2-carboxylate de benzyle 46b on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 45%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,61-7,32 (m, 16H arom.), 7,06 (m, 1H arom.), 6,92 (m, 1H arom.), 5,46 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,37 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,34 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,28 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 1,72 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) .

20

25 **8-Benzyloxy-4-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 87a**

Au départ de la 8-benzyloxy-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 11 et en remplaçant dans l'exemple 28 la *N*-méthylpipérazine par la *N*-benzylpipérazine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 62%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,70 (s, 1H arom.), 7,61-

30

7,28 (m, 12H arom.), 7,04 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,43 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,65 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3,35-3,31 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 2,78-2,75 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ).

5 **8-Benzyloxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 99a**

Au départ de la 8-benzyloxy-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 11 et en remplaçant dans l'exemple 28 la N-méthylpipérazine par la morpholine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 96%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,73 (s, 1H arom.), 7,57-7,28 (m, 7H arom.), 7,06 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,44 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,04 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,01-3,98 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ ), 3,31-3,28 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ).

15 **8-Benzyloxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 100a**

Au départ de la 8-benzyloxy-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 11 et en remplaçant dans l'exemple 28 la N-méthylpipérazine par la pipéridine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 62%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,69 (s, 1H arom.), 7,57-7,28 (m, 7H arom.), 7,04 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,43 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,27-3,23 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 1,86-1,71 (m, 6H, 3 x  $\text{CH}_2$ ).

20

**8-Nitro-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 101a**

Au départ de la 8-nitro-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 92a et en remplaçant dans l'exemple 28 la N-méthylpipérazine par la pipéridine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 76%.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,22 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 8,20 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,72 (s, 1H arom.), 7,58 (t, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 4,03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,31-3,28 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ), 1,92-1,57 (m, 6H, 3 x  $\text{CH}_2$ ).

30 **4-Benzyloxy-8-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 102a**

Au départ de la 4-benzyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **45a** et en remplaçant dans l'exemple 28 la N-méthylpipérazine par la pipéridine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 67%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,72-7,69 (dd, 1H arom.), 7,63 (s, 1H arom.), 7,58-7,35 (m, 11H arom.), 7,16-7,14 (dd, 1H arom.), 5,44 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5,40 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>) 3,31-3,28 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 1,67-1,55 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>).

**4-Benzyloxy-8-benzyl(méthyl)amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 103a**

10 Au départ de la 4-benzyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **45a'** et en remplaçant dans l'exemple 28 la N-méthylpipérazine par la N-benzylméthylamine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 75%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,87-7,83 (dd, 1H arom.), 7,68 (s, 1H arom.), 7,58-7,27 (m, 11H arom.), 7,09-7,06 (dd, 1H arom.), 5,37 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,90 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3,97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,91 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

**4-Benzyloxy-8-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 104a**

20 Au départ de la 4-benzyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **45a'** et en remplaçant dans l'exemple 28 la N-méthylpipérazine par la morpholine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 96%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,89 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 7,67 (s, 1H arom.), 7,53-7,26 (m, 6H arom.), 7,15 (d, 1H, J = 8Hz, 1H arom.), 5,5 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,09-4,02 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>), 4,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,49-3,46 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>).

**4-Benzyloxy-8-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 105a**

25 Au départ de la 4-benzyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **45a'** et en remplaçant dans l'exemple 28 la N-méthylpipérazine par la N-benzyl-pipérazine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 68%. <sup>1</sup>H-RMN (200  
30 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,87 (d, 1H, J = 7,5Hz, 1H arom.), 7,51 (s, 1H arom.), 7,44-7,28

(m, 11H arom.), 7,14 (d, 1H,  $J = 7,6\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,34 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,67 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3,49-3,47 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 2,86-2,83 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>).

5    **4-Benzyloxy-8-phényl(méthyl)amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 106a**

Au départ de la 4-benzyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **45a'** et en remplaçant dans l'exemple 28 la N-méthylpipérazine par la N-phényl, N-méthylamine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 65%. <sup>1</sup>H-RMN

10    (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,08 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,67-7,44 (m, 8H arom.), 7,20-7,18 (m, 2H arom.), 6,93-6,081 (m, 3H arom.), 5,36 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,56 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

15    **4-Benzyloxy-8-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 107a**

En remplaçant dans l'exemple 28 la 4-benzyloxy-6-bromo-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **31e** par la 4-benzyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **45a** on obtient de la même façon le produit titre. Rdt :

20    68%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,87 (d, 1H,  $J = 7,5\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,54 (s, 1H arom.), 7,51-7,15 (m, 6H arom.), 7,16 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,35 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,52-3,49 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 2,83-2,81 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 2,45 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

25    **4-Benzyloxy-8-(pyridin-2-yl-amino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 109a**

Au départ de la 4-benzyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **45a'** et en remplaçant dans l'exemple 28 la N-méthylpipérazine par la 2-aminopyridine on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 80%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9,22 (s, 1H, NH), 8,88 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 8,38-8,35 (m, 1H

arom.), 7,79-7,42 (m, 9H arom.), 7,06 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,87-6,80 (m, 1H arom.), 5,38 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,08 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

5 **8-Benzyloxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 110a**

En remplaçant dans l'exemple 28 la 4-benzyloxy-6-bromo-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **31e** par 8-benzyloxy-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **11** on obtient de la même façon le produit  
10 titre. Rdt : 68%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  7,72 (s, 1H arom.), 7,60-7,54 (m, 3H arom.), 7,43-7,30 (m, 4H arom.), 7,04 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,43 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,37-3,32 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 2,74-2,71 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 2,42 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

15 **8-Benzyloxy-4-[2-(1-pipérazinyl)pyrimidinyl]-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 128a**

Au départ de la 8-benzyloxy-4-trifluorométhanesulfonyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **11** et en remplaçant dans l'exemple 28 la N-méthylpipérazine par la 2-(1-pipérazinyl)pyrimidine on obtient de la même  
20 façon le produit titre. Rdt : 46%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  8,36 (d, 2H,  $J = 5\text{Hz}$ , 1H arom.), 7,75 (s, 1H arom.), 7,70-7,35 (m, 7H arom.), 7,07 (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ , 1H arom.), 6,58 (d, 1H,  $J = 5\text{Hz}$ , 1H arom.), 5,44 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,35-3,31 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,05 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,38-3,34 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>).

**EXEMPLE 29**

25

**3-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 45b**

A une solution de 3-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **45a** (100 mg, 0.3 mmole) dans du THF (2,5 mL) on ajoute une solution de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (264 mg, 1,52 mmole, 5 eq.) dans l'eau (2 mL). On laisse agiter à TA

durant 3 h puis ajoute de l'AcOEt (20 mL) et de l'eau (10 mL) et extrait la phase organique qui est lavée successivement par de l'eau (10 mL) et du NaCl sat. (10 mL). La phase organique est séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée à sec et purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / AcOEt : 55 / 45) pour donner le produit titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 83 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11,31 (s, 1 H<sub>O</sub>), 7,41 (dd, 1 H, *J* = 1 et 8 Hz, H<sub>arom.</sub>), 7,23 (t, 1 H, *J* = 8 Hz, H<sub>arom.</sub>), 6,97 (dd, 1 H, *J* = 2 et 8 Hz, H<sub>arom.</sub>), 6,45 (s, 2 H<sub>N</sub>), 4,03 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

10 **6-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 31c**

En remplaçant dans l'exemple 21, le 3-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **45a** par le 6-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **31b** on obtient le composé titre sous la forme d'un solide blanc. Rdt : 51 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11,80 (s, 1 H<sub>O</sub>), 7,47 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,35 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, H<sup>5</sup>), 6,97 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, H<sup>7</sup>), 6,28 (s, 2 H<sub>N</sub>), 3,93 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

**6-chloro-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 117c**

En remplaçant dans l'exemple, 21 le 3-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **45a** par le 6-chloro-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **117b** on obtient le composé titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 59 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 11,60 (s, 1 H<sub>O</sub>), 7,45 (s, 1 H<sup>3</sup>), 7,17 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, H<sup>5</sup>), 6,85 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, H<sup>7</sup>), 6,27 (s, 2 H<sub>N</sub>), 3,90 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>).

25

**8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 34b**

En remplaçant dans l'exemple 21, le 3-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **45a** par le 8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **34a** on obtient le composé titre sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 80 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 7,41 (m, 13 H, 13 H<sub>arom.</sub>), 6,94 (d, 1 H, *J*

30

= 8 Hz, 1  $\text{H}^6$ ), 5,48 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{benz.}$ ), 5,33 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{benz.}$ ), 5,12 (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ).

### EXEMPLE 30

5

#### 7-iodo-8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 34c

A une solution de 8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle **34b** (100 mg, 0,32 mmole) dans l'éthanol absolu (10 mL), on ajoute de l'iode (82 mg, 0,32 mmole, 1 eq.) et du sulfate d'argent (101 mg, 0,32 mmole, 1 eq.) et laisse  
10 agiter à TA durant 6 h. On ajoute alors une solution de thiosulfate de sodium (10 mL) et évapore l'éthanol. On reprend par du dichlorométhane (50 mL), la phase organique par de l'eau (10 mL) et sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH : 98 / 2) permettant d'isoler le produit titre sous la forme d'un produit  
15 jaune. Rdt : 36 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,73 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz,  $\text{H}^7$ ), 7,65 (s, 1  $\text{H}^3$ ), 7,43 (m, 10  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,32 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz,  $\text{H}^6$ ), 5,62 (s, 2 H, 2 NH), 5,35 (s, 2 H benz.), 5,27 (s, 2 H benz.).

### EXEMPLE 31

20

#### 6-cyano-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 120a

Une solution de 6-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **31e** (400 mg, 0,96 mmole), de cyanure de zinc (67,5 mg, 0,27 mmole, 0,6 eq.), de diphénylphosphineferrocène (DPPF, 21,2 mg, 0,038 mmole, 0,04 eq.), de  
25 bispalladium(0)dibenzylideneacétone ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 17,6 mg, 0,019 mmole, 0,02 eq.) et de zinc en poudre (7,5 mg, 0,115 mmole, 0,12 eq.) dans de la *N,N*-diméthylacétamide dégazée (6 mL) est chauffé à 120°C durant 16 h. La solution est versée dans de l'acétate d'éthyle (50 mL). La phase organique est lavée par  $\text{NH}_4\text{OH}$  2 M (50 mL). La phase aqueuse est extraite trois fois par de l'acétate

d'éthyle (3 x 10 mL). Les phases organiques sont rassemblées et lavées par une solution saturée de NaCl, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et évaporées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / AcOEt : 99 / 1) pour isoler le produit titre sous la forme d'un solide blanc. Rdt : 66 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8,82 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, **H**<sup>7</sup>), 8,21 (d, 1 H, *J* = 2 Hz, **H**<sup>5</sup>), 7,88 (s, 1 **H**<sup>3</sup>), 7,49 (m, 5 **H** arom.), 5,44 (s, 2 **H** benz.), 4,06 (s, 3 **H**, OCH<sub>3</sub>).

### EXEMPLE 32

#### 10 3-bromo-4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 45a

A une solution de 4-hydroxy-8-nitro-2-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2s** (0,5 g, 2 mmol) dans CCl<sub>4</sub> (35 mL), on ajoute le *N*-bromosuccinimide (0,39 g, 2,2 mmol, 1,1 eq.) et porte au reflux durant 2 h. Le solvant est évaporé et le résidu purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : AcOEt / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / Hexane : 1 / 1,6 / 2,4) pour isoler le produit titre sous forme d'un solide jaune. Rdt = 80 %. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 12,15 (s, 1 **HO**), 8,80 (dd, 1 H, *J* = 2 et 8 Hz, **H** arom.), 8,76 (dd, 1 H, *J* = 2 et 8 Hz, **H** arom.), 7,56 (dt, 1 H, *J* = 2 et 8 Hz, **H** arom.), 4,19 (s, 3 **H**, OCH<sub>3</sub>).

#### 20 EXEMPLE 33

##### 6-amino-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **32b**

A une solution de 6-diphénylméthylénamino-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **32a** (210 mg, 0,386 mmol) dans du THF (10 mL) on ajoute à TA de l'acide chlorhydrique 2 M (4 mL) et laisse agiter durant 2 heures. Il y a formation d'un précipité pourpre que l'on filtre et lave à l'eau puis à l'acétate d'éthyle (2 x 2 mL). Le solide est dissout dans du dichlorométhane (10 mL) et lavé par une solution saturée de carbonate de sodium (2 mL), par de l'eau (2 mL) puis séché par du sulfate de sodium, filtré et évaporé. On isole alors le



produit titre sous la forme d'un solide orange. Rdt : 82 %.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7,67 (s, 1  $\text{H}^3$ ), 7,50 (m, 6  $\text{H}$  arom.), 7,59 (s, 1  $\text{H}$ , 1  $\text{H}$  arom.), 5,34 (s, 2  $\text{H}$  benz.), 4,30 (s, 2  $\text{H}$ ,  $\text{NH}_2$ ), 4,05 (s, 3  $\text{H}$ ,  $\text{OCH}_3$ ).

5

#### EXEMPLE 34

##### Acide 3-éthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 57b

Dans un mélange THF / MeOH (1 / 1, 4 mL), à l'ester 3-triméthylsilyléthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 57a (101 mg, 0,29 mmole) est ajouté une solution de KOH (0,04 g, 0,71 mmole, 2,5 eq.) dans de l'eau (1 mL). La solution est agitée durant 4 h à TA puis la solution est neutralisée par ajout d'HCl 1M, le THF est évaporé et la solution résiduelle est reprise par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est extraite, lavée par  $\text{H}_2\text{O}$ , puis NaCl saturé, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée. Le produit titre est obtenu sous la forme d'un solide beige. Rdt : 63 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8,64 (d, 1  $\text{H}$ ,  $J = 8$  Hz,  $\text{H}$  arom.), 8,25 (d, 1  $\text{H}$ ,  $J = 8$  Hz,  $\text{H}$  arom.), 8,02 (s, 1  $\text{H}$ , OH), 7,90 (t, 1  $\text{H}$ ,  $J = 8$  Hz,  $\text{H}$  arom.), 5,30 (s, 1  $\text{H}$ , CH), 4,14 (s, 3  $\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ).

##### 8-Cyano-6-éthynyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 69b

En remplaçant dans l'exemple 34, 3-triméthylsilyléthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 57a par le 8-cyano-4-hydroxy-6-[(triméthylsilyl)éthynyl]-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 69a, on obtient de la même façon le produit titre. Rdt : 91%.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{MeOD}$ ) :  $\delta$  8,49 (m, 1  $\text{H}$  arom.), 7,99 (m, 1  $\text{H}$  arom.), 7,04 (m, 1  $\text{H}$  arom.), 3,99 (s, 3  $\text{H}$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 6,67 (s, 1  $\text{H}$ , CCH).

#### EXEMPLE 35

##### 8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle 34a

A une solution de 8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2u** (500 mg, 2 mmole) dans MeOH (10 mL) on ajoute une solution aqueuse de soude 10 % (2 mL) et laisse agiter durant 3 heures à TA. On acidifie jusqu'à pH 3 par ajout d'HCL 1 M et filtre le précipité jaune formé. Le solide est séché et on isole l'acide

5 8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique sous la forme d'un solide jaune. Rdt : 78 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  11,66 (s, 1 H, OH), 8,74 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1 H<sub>arom.</sub>), 8,74 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1 H<sub>arom.</sub>), 7,61 (t, 1 H,  $J = 8$  Hz, H<sup>6</sup>), 6,84 (s, 1 H, H<sup>3</sup>). Le solide précédent est dissout dans de la DMF (10 mL) et du carbonate de potassium est ajouté (1,0 g, 7,22 mmole, 2,8 eq.) puis du bromure de

10 benzyle (0.96 g, 7,22 mmole, 2,8 eq.) et le tout est chauffé durant 4 h à 60°C. La réaction est alors versée dans de l'eau glacée (80 mL) et le solide formé est filtré, redissout dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lavé par H<sub>2</sub>O puis NaCl saturé, séché sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtré et évaporé à sec et cristallisé par ajout d'Et<sub>2</sub>O / Hexane 1/3. On isole le produit formé sous la forme d'un solide blanc. Rdt : 86 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :

15  $\delta$  8,52 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1 H<sub>arom.</sub>), 8,14 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1 H<sub>arom.</sub>), 7,79 (s, 1 H, 1 H<sup>3</sup>), 7,68 (t, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1 H<sup>6</sup>), 7,55 (m, 10 H, 10 H<sub>arom.</sub>), 5,53 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>benz.), 5,53 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>benz.).

### EXEMPLE 36

20

#### Acide 3-(N-morpholinométhyl)-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique **39a**

A une solution de 8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle **2a** (300 mg, 0,97 mmole) dans l'éthanol (20 mL), on ajoute à température ambiante

25 la morpholine (0,25 mL, 2,87 mmole, 2,9 eq.) puis le formol (0,15 mL d'une solution à 37 % dans l'eau, 1,62 mmole, 1,6 eq.) et on chauffe au reflux durant 24 heures. Les solvants sont évaporés et de la glace pilée est rajoutée. Il y a formation d'un précipité qui est filtré. On obtient le composé titre sous la forme d'un solide rose. Rdt : 55 %.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  11,85 (s, 1 H, OH), 10,37 (s,

1H, OH), 7,69 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1 H<sub>arom.</sub>), 7,46 (m, 7 H, 7 H<sub>arom.</sub>), 5,39 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>benz.), 4,53 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3,80 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 3,42 (m, 2 H, 2 CH<sub>2</sub>).

**Acide 3-(N-pyrrolidinométhyl)-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique 39a**

En remplaçant dans l'exemple 36 la morpholine par la pyrrolidine, on obtient le produit titre sous la forme d'un solide beige. Rdt : 32 %. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) : δ 10,60 (s, 1 H, OH), 10,48 (s, 1H, OH), 7,69 (d, 1 H,  $J = 8$  Hz, 1 H<sub>arom.</sub>), 7,45 (m, 7 H, 7 H<sub>arom.</sub>), 5,40 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>benz.), 4,57 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>N), 3,28 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 1,98 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>).

**EXEMPLE 37**

**8-Benzyloxy-4-(3-aminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 85b**

Dissoudre 200 mg (0.444 mmole) de 8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle 85a dans 2 ml de dichlorométhane et ajouter 1 ml d'acide trifluoroacétique. Agiter à température ambiante pendant 1heure, évaporer à sec et sécher pour obtenir le composé titre. Rdt : 93%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : δ 8,05 (s, 1H<sub>arom.</sub>), 7,81-7,36 (m, 8H<sub>arom.</sub>), 5,43 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,22 (t, 2H,  $J = 7,5$ Hz, CH<sub>2</sub>), 2,95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**EXEMPLE 38 - ACTIVITE BIOLOGIQUE DES COMPOSES**

**25 Protocole de Screening**

Le screening consiste à tester à une concentration relativement basse (10 μM) des molécules de synthèses sur le déplacement de 200 nM de [<sup>3</sup>H]-AX (en gardant comme contrôle l'acide xanthurénique non radiomarké). Ainsi si cette concentration déplace de façon identique ou meilleure cette même concentration en AX non radiomarké une CI<sub>50</sub> est réalisée.

Le binding est réalisé dans du tampon Pipes 50 mM pH 7,4 à 0°C (dans la glace) en présence de membranes synaptiques (quantité protéique variant de 0.1 à 0.3 mg par tube), d'acide xanthurénique tritié ( $[^3\text{H}]\text{-AX}$ ) à une concentration de 200 nM

5 finale et

- soit du tampon (pour la détermination de la liaison totale)
- soit de l'acide xanthurénique non tritié à 2 mM (pour la détermination de la liaison non spécifique)
- soit de l'acide xanthurénique non tritié à 10  $\mu\text{M}$  (contrôle positif)
- 10 - soit le produit de synthèse à une concentration de 10  $\mu\text{M}$  finale.

Le temps d'incubation est de 25 min. La filtration qui permet la séparation du  $[^3\text{H}]\text{-AX}$  libre du  $[^3\text{H}]\text{-AX}$  fixé à son (ses) site (s) de binding s'effectue par aspiration rapide du milieu d'incubation à travers des filtres en fibres de verre (GF/B) whatman qui sont ensuite lavés de façon successive 2 fois par du tampon  
15 Pipes 50 mM pH 7,4 froid (en tout 3x3 ml). Les filtres sont placés dans des fioles de comptage et on y ajoute 5 ml de Rotiszint® (Roth). Le comptage s'effectue dans un compteur à scintillation liquide (Beckman LS6000sc).

20 La soustraction entre liaison totale et liaison non spécifique donne la liaison spécifique.

Le pourcentage d'inhibition du binding produit par les molécules de synthèse est calculé pour chaque produit par rapport à son contrôle positif.

#### Protocole de Compétition – Mesure d'une $\text{CI}_{50}$ (concentration inhibitrice 50)

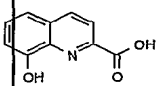
- 25 Le binding est réalisé dans du tampon Pipes 50 mM pH 7,4 à 0°C (dans la glace) en présence de membranes synaptiques (quantité protéique variant de 0.1 à 0.3 mg par tube), d'acide xanthurénique tritié ( $[^3\text{H}]\text{-AX}$ ) à une concentration de 200 nM finale et soit du tampon (pour la détermination de la liaison totale), soit de l'acide xanthurénique non radiomarké à 2 mM (pour la détermination de la liaison non  
30 spécifique) et soit des concentrations variables d'une molécule de synthèse non

radiomarké. Si la molécule reconnaît le site de liaison du [ $^3\text{H}$ ]-AX de façon réversible alors les 2 ligands vont entrer en compétition et on obtiendra une courbe de déplacement du [ $^3\text{H}$ ]-AX en fonction de la concentration de la molécule compétitrice. Le temps d'incubation est de 25 min. puis on procède à la filtration.

- 5 L'analyse au logiciel Graphpad Prism permet de déterminer la  $\text{CI}_{50}$  qui représente la concentration de la molécule qui bloque 50 % du binding de l'acide xanthurénique. Lorsque l'on effectue une expérience de compétition entre le [ $^3\text{H}$ ]-AX et l'AX non radiomarké, on obtient une courbe de déplacement dont l'analyse au logiciel Graphpad Prism nous donne un modèle de liaison à deux
- 10 sites, une  $\text{CI}_{50}$  à 300 nM et une  $\text{CI}_{50}$  à 57  $\mu\text{M}$ .

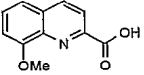
### Résultats

Les résultats obtenus sont présentés sur les Tableaux suivants et sur la Figure 1.

| Produits  | % d'inhibition du binding AX à 50 $\mu\text{M}$<br>* | $\text{CI}_{50}$ $\mu\text{M}$ |
|---|--|--------------------------------|
| Acide Xanthurénique   | 100  | 0,3 et 57                      |
|  |  | 0,09 et 12.3                   |
| <b>3i</b>   | 80   | 4.6                            |
| <b>3u</b>   | 106  | 14.6                           |
| <b>16a</b>  | 77   |                                |
| <b>3k</b>   |  | 12                             |

| Produits            | % d'inhibition du binding AX à 10 $\mu\text{M}$<br>*                        | $\text{CI}_{50}$ $\mu\text{M}$ |
|---------------------|---|--------------------------------|
| Acide Xanthurénique | 100   | 0,3et 57                       |
| Acide kynurénique   | Potentialisation<br>(+70%<br>d'augmentation réelle<br>de la liaison totale) |                                |

177

|   |  |     |
|---|--|-----|
|  | 13   |     |
| 3y  | 120  |     |
| 28c   | 48.5   |     |
| 28b   | 0  |     |
| 3n  | 21.2   |     |
| 19f   | 163.1  | 5.2 |
| 3e  | 48   |     |
| 3c  | 42   |     |
| 19a   | 1.8  |     |
| 22a   | 54   |     |
| 22b   | 38   |     |
| 3v  | 23.4   |     |
| 28a   | 0  |     |
| 3w  | 0  |     |
| 17'b  | 7.7  |     |
| 4f  | 0  |     |
| 3x  | Potentialisation<br>(+200%<br>d'augmentation réelle<br>de la liaison totale) |     |
| 26a   | 0  |     |
| 3g  | 84   |     |
| 4g  | 0  |     |
| 19t   | 50   |     |
| 10b   | 94.5   |     |
| 19r   | 58.1   |     |
| 22c   | Potentialisation<br>(+100%<br>d'augmentation réelle<br>de la liaison totale) |     |
| 19g   | 54.5   |     |

| Produits | % d'inhibition du<br>binding AX à 10 $\mu$ M |
|----------|--|
| XA       | 100  |
| 87c      | 183  |

| <u>Produits</u> | <b>% d'inhibition du<br/>binding AX à 10 <math>\mu</math>M</b> |
|-----------------|--|
| <b>3i</b>       | 163  |
| <b>91c</b>      | 102  |
| <b>94c</b>      | 37   |
| <b>95c</b>      | 57   |
| <b>96c</b>      | 17   |
| <b>97c</b>      | 60   |
| <b>55b</b>      | 103  |
| <b>52c</b>      | 143  |
| <b>56c</b>      | 112  |
| <b>124b</b>     | 109  |
| <b>77c</b>      | 6  |
| <b>73c</b>      | 69   |
| <b>67c</b>      | 0  |
| <b>63c</b>      | 46   |
| <b>64b</b>      | 14   |
| <b>61b</b>      | 97   |
| <b>66b</b>      | 69   |
| <b>98c</b>      | 94   |
| <b>99c</b>      | 220  |
| <b>100c</b>     | 137  |
| <b>101c</b>     | 20   |
| <b>102b</b>     | 92   |
| <b>103b</b>     | 3  |
| <b>45c</b>      | 26   |
| <b>117d</b>     | 97   |
| <b>33c</b>      | 97   |
| <b>121c</b>     | 120  |
| <b>104b</b>     | 40   |
| <b>105b</b>     | 66   |
| <b>106b</b>     | 29   |
| <b>107b</b>     | 43   |
| <b>108b</b>     | 62   |
| <b>65d</b>      | 18   |
| <b>62b</b>      | 94   |
| <b>69d</b>      | 26   |
| <b>59c</b>      | 97   |
| <b>60c</b>      | 69   |
| <b>36c</b>      | 94   |
| <b>37c</b>      | 77   |
| <b>79d</b>      | 60   |
| <b>32d</b>      | 117  |

| <u>Produits</u> | <b>% d'inhibition du<br/>binding AX à 10 <math>\mu</math>M</b> |
|-----------------|--|
| <b>109b</b>     | 112  |
| <b>110c</b>     | 166  |
| <b>111c</b>     | 109  |
| <b>123c</b>     | 100  |
| <b>118c</b>     | 66   |
| <b>71c</b>      | 66   |
| <b>75c</b>      | 31   |
| <b>122c</b>     | 29   |
| <b>34d</b>      | 26   |
| <b>38d</b>      | 72   |
| <b>39b</b>      | 77   |
| <b>41d</b>      | 43   |
| <b>40a</b>      | 83   |

Ces résultats démontrent les propriétés des composés de l'invention à moduler l'activité de l'acide xanthurénique, et ainsi à moduler notamment la neurotransmission dopaminergique.

5

Les mesures à 50  $\mu$ M ou 10  $\mu$ M ont été fixées arbitrairement à 100 % d'inhibition de la liaison. Ainsi les composés avec les valeurs  $\geq$  à 100 sont aussi puissants que l'acide xanthurénique. Par exemple, le composé **19f** est environ dix fois plus puissant que l'acide xanthurénique ( $CI_{50}$  = 5,2 et 57 $\mu$ m respectivement).

10

Les composés qui augmentent la liaison de l'acide xanthurénique sont potentiellement des modulateurs allostériques du récepteur de l'acide xanthurénique. Par exemple l'acide kynurénique et les composés **3x** et **22c**

15 Le composé **3u** inhibe assez puissamment la liaison de l'acide xanthurénique  $CI_{50}$  = 14,6 $\mu$ M. Dans des expériences in vitro (électrophysiologie) et in vivo (stéréotypies comportementales), ce composé bloque les effets de l'acide xanthurénique, sans présenter d'effet propre. Il constitue ainsi le premier antagoniste compétitif agissant sur le récepteur de l'acide xanthurénique.

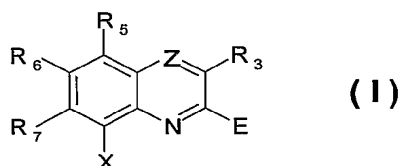


Le dérivé dichloré **3i** à servi comme précurseur pour la préparation du radio-ligand tritié, qui à permis la mise au point de la méthode de mesure de liaison spécifique de l'acide xanthurénique, et constitue un outil important pour la

5 recherche de meilleurs ligands de l'acide xanthurénique. Le dérivé tritié a été préparé par hydrogénation catalytique (Palladium sur charbon) du précurseur dichloré **3i** en présence de tritium gaz sous pression (15 psi) et pendant 24 heures.

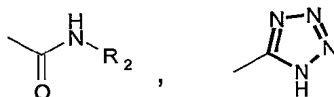
## REVENDICATIONS

1 – Utilisation, pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour le traitement d'une pathologie du système nerveux, d'un composé de formule (I) :



5 dans laquelle

- E est un radical COOH, COOR<sub>1</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CHO, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOR<sub>1</sub> ou un groupement choisi parmi les suivants :



10 - R<sub>1</sub> représente (i) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle ou (ii) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle;

- R<sub>2</sub> représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (iii) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (iv) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle, (v) un radical hydroxyle;

15 - R<sub>3</sub> est (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un radical hydroxyle, (iv) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (v) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (vi) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ou (vii) un radical (C<sub>3</sub>-C<sub>17</sub>) hétéroaryle;

- Z est (i) un atome d'azote ou (ii) un radical CR<sub>4</sub>;

- R<sub>4</sub> représente (a) un atome d'hydrogène, (b) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (c) un radical (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alcyn-1-yle, (d) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (e) un radical (C<sub>6</sub>-

$C_{18}$ )aryl( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyle, (f) un radical  $OR_8$ , (g) un radical  $NR_9R_9$ , (h) un radical ( $C_1$ - $C_{17}$ ) hétéroaryle ou (i) un radical ( $C_2$ - $C_{12}$ ) alcèn-1-yle;

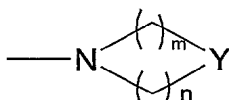
-  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  représentent indépendamment l'un de l'autre (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un radical ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyle, (iv) un radical ( $C_6$ - $C_{18}$ ) aryle, (v) un radical ( $C_6$ - $C_{18}$ )aryl( $C_1$ - $C_{12}$ )alkyle, (vi) un radical  $NR_9R_9$ , (vii) un radical  $COR_{10}$ , (viii) un radical ( $C_2$ - $C_{12}$ ) alcèn-1-yle, (ix) un radical ( $C_2$ - $C_{12}$ ) alcyn-1-yle, (x) un radical ( $C_1$ - $C_{17}$ ) hétéroaryle, (xi) un radical ( $C_3$ - $C_{17}$ )hétéroaryl( $C_1$ - $C_{12}$ )alkyle, (xii) un radical cyano ou (xiii) un radical nitro;

-  $R_8$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyle, (iii) un radical ( $C_6$ - $C_{18}$ )aryl( $C_1$ - $C_{12}$ )alkyle;

-  $R_9$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyle, (iii) un radical ( $C_6$ - $C_{18}$ ) aryle, (iv) un radical ( $C_6$ - $C_{18}$ )aryl( $C_1$ - $C_{12}$ )alkyle, (v) un radical acyle, (vi) un radical tert-butyloxycarbonyle, (vii) un radical ( $C_1$ - $C_{17}$ ) hétéroaryle ou (viii) un radical ( $C_6$ - $C_{18}$ ) arylsulfonyle ou ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkylsulfonyle;

-  $R_9$ , qui peut être identique ou différent de  $R_9$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyle, (iii) un radical ( $C_6$ - $C_{18}$ ) aryle, (iv) un radical ( $C_6$ - $C_{18}$ )aryl( $C_1$ - $C_{12}$ )alkyle, (v) un radical acyle, (vi) un radical tert-butyloxycarbonyle, (vii) un radical ( $C_1$ - $C_{17}$ ) hétéroaryle ou (viii) un radical ( $C_6$ - $C_{18}$ ) arylsulfonyle ou ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkylsulfonyle;

-  $NR_9R_9$ , peut représenter également un radical cyclohétéroalkyle de type :



avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

$m = 2$  ou  $3$  et

Y représente un radical  $CH_2$ ,  $SO_2$ , ou  $NR_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

-  $R_{10}$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical  $(C_1-C_{12})$  alkyle ou (iii) un radical  $(C_6-C_{18})$  aryle ou (iv) un radical  $NHR_2$ ;

-  $R_{11}$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical  $(C_1-C_{12})$  alkyle, (iii) un radical  $(C_6-C_{18})$  aryle, (iv) un radical  $(C_6-C_{18})$ aryl $(C_1-C_{12})$ alkyle, (v) un radical  
 5  $(C_1-C_{17})$  hétéroaryle, (vi) un radical  $(C_1-C_{17})$ hétéroaryl $(C_1-C_{12})$ alkyle ou (vii) un radical  $COR_{10}$ ;

- X est (i) un atome d'halogène, (ii) un radical  $OR_8$ , (iii) un radical  $NR_9R_9'$ , (iv) un radical  $(C_6-C_{18})$ aryle, (v) un radical  $(C_6-C_{18})$ aryl $(C_1-C_{12})$ alkyle, (vi)  $(C_3-C_{12})$   
 10 alkyle, (vii) un radical  $(C_2-C_{12})$ alcén-1-yle, (viii) un radical  $(C_2-C_{12})$ alcyn-1-yle (ix) un radical  $(C_1-C_{17})$  hétéroaryle, (x) un radical  $COR_{10}$ , (xi) un radical cyano ou (xii) un radical nitro,

étant entendu que les radicaux alcén-1-yle, alcyn-1-yle sont non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis de  
 15 préférence parmi les radicaux  $OR_8$ , aryle ou  $NR_9R_9'$ , les radicaux et portions alkyle et alcoxy sont non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi les radicaux hydroxyle, aryle,  $OR_8$ ,  $NR_9R_9'$ , les radicaux et portions aryle sont non substitués ou substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les  
 20 radicaux  $(C_1-C_{12})$  alkyle et  $(C_1-C_{12})$  alcoxy, les radicaux hétéroaryle sont non substitués ou substitués par des atomes d'halogène ou des radicaux  $(C_1-C_{12})$  alkyle ou  $(C_1-C_{12})$  alcoxy,

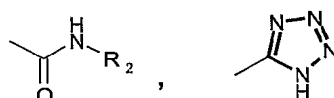
et lorsqu'ils comportent un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques, leurs racémiques, énantiomères, diastéréoisomères et lorsque Z est  $CR_4$  et  $R_4$  est  $OR_8$   
 25 dans lequel  $R_8$  est hydrogène, leur forme tautomère,

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2 – Utilisation selon la revendication 1 d'un composé de formule (I) dans laquelle X représente un atome d'halogène, de préférence l'atome de brome.

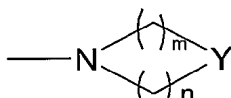
3 - Utilisation selon la revendication 1 d'un composé de formule (I) dans laquelle

- E est un radical  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}_1$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOR}_1$  ou un  
5 groupement choisi parmi les suivants :



et/ou

- R<sub>1</sub> représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle; et/ou
- R<sub>2</sub> représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (iii) un  
10 radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (iv) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ou (v) un radical hydroxyle; et/ou
- R<sub>3</sub> est (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un hydroxyle, (iv) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (vi) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle; et/ou
- Z est (i) un atome d'azote ou (ii) un radical CR<sub>4</sub>; et/ou
- 15 - R<sub>4</sub> représente (a) un atome d'hydrogène, (b) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (c) un radical (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alcyn-1-yle, (d) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (e) un radical OR<sub>8</sub> dans lequel R<sub>8</sub> représente hydrogène, (f) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>) hétéroaryle ou (g) un radical NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, dans lequel R<sub>9</sub> représente hydrogène, acyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) arylsulfonyle et R<sub>9</sub>, représente hydrogène, acyle ou NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, représente un radical  
20 cyclohétéroalkyle de type :



avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

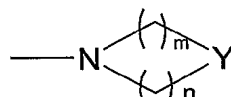
$m = 2$  ou  $3$  et

Y représente un radical  $\text{CH}_2$ ,  $\text{SO}_2$ , ou  $\text{NR}_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

5 et/ou

-  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  représentent indépendamment l'un de l'autre (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle, (iv) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryle, (v) un radical  $\text{NR}_9\text{R}_9$ , dans lequel  $\text{R}_9$  représente hydrogène, et  $\text{R}_9$ , représente hydrogène, acyle ou  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  arylsulfonyle ou  $\text{NR}_9\text{R}_9$ , représente

10 un radical cyclohétéroalkyle de type :



avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

$m = 2$  ou  $3$  et

Y représente un radical  $\text{CH}_2$ ,  $\text{SO}_2$ , ou  $\text{NR}_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

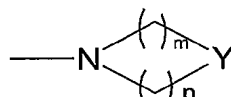
15

(vi) un radical  $\text{COR}_{10}$  dans lequel  $\text{R}_{10}$  représente hydrogène, (vii) un radical  $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$  alcén-1-yle, (viii) un radical  $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$  alcyn-1-yle, (ix) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{17})$  hétéroaryle, (x) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryl $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle, (xi) un radical cyano; et/ou

20

- X est (i) un atome d'halogène, (ii) un radical  $\text{OR}_8$  dans lequel  $\text{R}_8$  est un atome d'hydrogène, un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle ou  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryl $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle, (iii) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryle $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle, (iv) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryle, (v) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{17})$  hétéroaryle, (vi) un radical  $\text{NR}_9\text{R}_9$ , dans lequel  $\text{R}_9$  est hydrogène,  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryl $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle ou acyle ou  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkylsulfonyle et  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  arylsulfonyle et  $\text{R}_9$ , représente hydrogène, acyle ou  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  arylsulfonyle ou  $\text{NR}_9\text{R}_9$ , qui représente un radical cyclohétéroalkyle de type :

25



avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

$m = 2$  ou  $3$  et

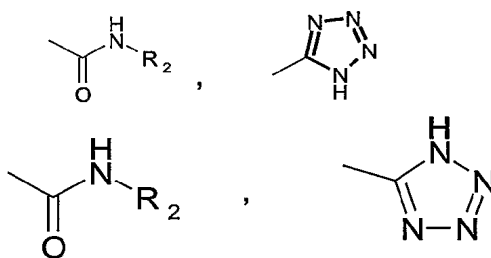
Y représente un radical  $\text{CH}_2$ ,  $\text{SO}_2$ , ou  $\text{NR}_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

- 5 -  $\text{R}_{11}$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle, (iii) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryle, (iv) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})\text{aryl}(\text{C}_1\text{-C}_{12})\text{alkyle}$ , (v) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{17})$  hétéroaryle, (vi) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{17})\text{hétéroaryl}(\text{C}_1\text{-C}_{12})\text{alkyle}$  ou (vii) un radical  $\text{COR}_{10}$  ;

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 10 4 – Utilisation selon la revendication 1 d'un composé de formule (I) dans laquelle

- E est un radical  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOR}_1$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{COOR}_1$  ou un groupement choisi parmi les suivants :



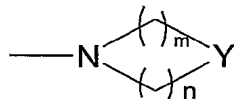
-  $\text{R}_1$  représente un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle non substitué ou benzyle;

- 15 -  $\text{R}_2$  représente un radical hydroxyle;

-  $\text{R}_3$  est (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un hydroxyle, (iv) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle non substitué ou substitué par amino, alkylamino, (v) un radical  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  aryle;

- Z est (i) un atome d'azote ou (ii) un radical  $\text{CR}_4$  dans lequel  $\text{R}_4$  représente (a) un  
20 atome d'hydrogène, (b) un radical  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$  alkyle non substitué ou substitué par phényle, hydroxyle ou par  $\text{NR}_9\text{R}_9$ , avec  $\text{R}_9$  hydrogène ou tert-butyloxycarbonyl et

$R_9$ , hydrogène ou encore par  $NR_9R_9$ , qui représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



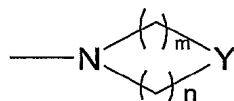
avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

5  $m = 2$  ou  $3$  et

Y représente un radical  $CH_2$ ,  $SO_2$ , ou  $NR_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

(c) un radical ( $C_2$ - $C_{12}$ ) alcyn-1-yle non substitué ou substitué par phényle, hydroxyle, benzyloxy ou par  $NR_9R_9$ , avec  $R_9$  représente tert-butyloxycarbonyl et

10  $R_9$ , hydrogène, ou encore par  $NR_9R_9$ , qui représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



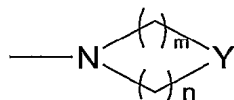
avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

$m = 2$  ou  $3$  et

15 Y représente un radical  $CH_2$ ,  $SO_2$ , ou  $NR_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

(d) un radical ( $C_6$ - $C_{18}$ ) aryle non substitué ou substitué par halogène, (e) un radical  $OR_8$  dans lequel  $R_8$  représente hydrogène, (f) un radical  $NR_9R_9$ , dans lequel  $R_9$  représente hydrogène ou tosyle et  $R_9$ , hydrogène; ou un radical  $NR_9R_9$ , qui

20 représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

$m = 2$  ou  $3$  et

Y représente un radical  $CH_2$ ,  $SO_2$ , ou  $NR_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,

25



-  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  représentent indépendamment l'un de l'autre (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un radical ( $C_1$ - $C_{12}$ ) alkyle non substitué ou substitué par hydroxyle, phényle ou  $NR_9R_{9'}$  avec  $R_9$  hydrogène ou tert-butyloxycarbonyle et  $R_{9'}$  représente hydrogène, (iv) un radical phényle non substitué ou substitué par halogène, alcoxy, alkyle, (v) un radical( $C_6$ - $C_{18}$ )aryl( $C_1$ - $C_{12}$ )alkyle, (vi) un radical  $NR_9R_{9'}$  dans lequel  $R_9$  représente hydrogène, et  $R_{9'}$  représente hydrogène, (vii) un radical  $COR_{10}$  dans lequel  $R_{10}$  représente hydrogène, (viii) un radical ( $C_2$ - $C_{12}$ ) alcén-1-yle non substitué, (ix) un radical ( $C_2$ - $C_{12}$ ) alcyn-1-yle non substitué ou substitué par phényle,  $NR_9R_{9'}$  avec  $R_9$  hydrogène ou tert-butyloxycarbonyle et  $R_{9'}$  représente hydrogène,  $OR_8$  avec  $R_8$  est hydrogène ou tert-butoxycarbonyle, (x) un radical pyridyle;

- X est (i) un atome d'halogène, (ii) un radical  $OR_8$  dans lequel  $R_8$  est hydrogène, ( $C_1$ - $C_6$ ) alkyle ou benzyle, (iii) un radical  $NR_9R_{9'}$  dans lequel  $R_9$  est hydrogène, acétyle ou benzoyle et  $R_{9'}$  représente hydrogène, ou (iv) phényle.

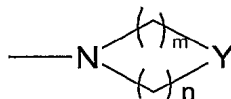
et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

5 - Utilisation selon la revendication 1 d'un composé de formule (I) dans laquelle Z est un radical  $CR_4$ .

6 – Utilisation selon la revendication 1 d'un composé de formule (I) dans laquelle Z représente  $CR_4$  avec  $R_4$  un radical hydroxyle, X représente un atome d'halogène, de préférence le brome, et en particulier au moins un des groupes  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  est différent de l'atome d'hydrogène, avantageusement avec  $R_5$  et  $R_7$  ne représentant pas un atome d'halogène.

7 - Utilisation selon la revendication 1 d'un composé de formule (I) dans laquelle Z représente  $CR_4$  avec  $R_4$  un radical hydroxyle, X représente un radical hydroxyle et avantageusement au moins un des groupes  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  est différent de l'atome d'hydrogène.

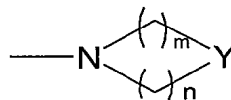
8. - Utilisation selon la revendication 1, d'un composé de formule (I) dans laquelle R<sub>1</sub> est un radical alkyle non substitué ou benzyle ou R<sub>2</sub> est un radical hydroxyle et, de préférence, R<sub>3</sub> est (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle non substitué ou substitué par amino ou alkylamino, ou (iii) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle et/ou Z est (i) un atome d'azote ou (ii) un radical CR<sub>4</sub> dans lequel R<sub>4</sub> représente (a) un atome d'hydrogène, (b) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle non substitué ou substitué par phényle ou par NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, avec R<sub>9</sub> hydrogène ou tert-butyloxycarbonyl et R<sub>9</sub> représente hydrogène, ou encore par NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, qui représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

$m = 2$  ou  $3$  et

- 15 Y représente un radical CH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, ou NR<sub>11</sub> ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,  
 (c) un radical (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alcyn-1-yle non substitué ou substitué par phényle, hydroxyle, benzyloxy ou NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, avec R<sub>9</sub> représente tert-butyloxycarbonyl et R<sub>9</sub> représente hydrogène, , ou NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, représente un radical cyclohétéroalkyle de type :

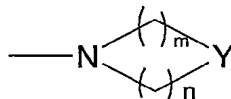


avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

$m = 2$  ou  $3$  et

- 25 Y représente un radical CH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, ou NR<sub>11</sub> ou encore un atome d'oxygène ou de soufre,  
 (d) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle non substitué ou substitué par halogène, (e) un radical OR<sub>8</sub> dans lequel R<sub>8</sub> représente hydrogène, (f) un radical NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, dans lequel R<sub>9</sub>

représente hydrogène ou tosyle et  $R_9$  représente hydrogène ou  $NR_9R_9$ , qui représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



avec  $n = 2$  ou  $3$ ,

5  $m = 2$  ou  $3$  et

Y représente un radical  $CH_2$ ,  $SO_2$ , ou  $NR_{11}$  ou encore un atome d'oxygène ou de soufre.

-  $R_{11}$  représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical  $(C_1-C_{12})$  alkyle, (iii) un radical  $(C_6-C_{18})$  aryle, (iv) un radical  $(C_6-C_{18})$ aryl $(C_1-C_{12})$ alkyle, (v) un radical  
10  $(C_1-C_{17})$  hétéroaryle, (vi) un radical  $(C_1-C_{17})$ hétéroaryl $(C_1-C_{12})$ alkyle ou (vii) un radical  $COR_{10}$ .

9 – Utilisation selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé de formule (I) est choisi parmi les composés suivants :

- 15 4-Hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-5-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-5-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
20 4-Hydroxy-5-(1-hydroxy-éthyl)-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-5-hydroxyméthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-5,7-dichloro-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-6-iodo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
25 4-Hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-6-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-6-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 4-Hydroxy-6-formyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-6-amino-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-5-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5 4-Hydroxy-6-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-5-méthyl-quinoléine-2-carboxylique  
10 Acide 4,8-dihydroxy-5-hydroxyméthyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-5,7-dichloro-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-iodo-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-méthyl-quinoléine-2-carboxylique  
15 Acide 4,8-dihydroxy-6-formyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4-hydroxy-5-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4-hydroxy-6-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4-hydroxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
20 Acide 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-hydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-benzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-hydroxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 3-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylique  
25 Acide 8-amino-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-méthoxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
8-Benzyloxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
8-Méthoxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
30 8-Benzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle

- 8-Méthoxy-3-méthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Chloro-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Chloro-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5 8-Méthoxy-4-méthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Méthoxy-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Méthoxy-4-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-4-méthyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-hydroxy-4-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
10 Acide 8-hydroxy-4-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-4-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
15 8 Hydroxy-4-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Hydroxy-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Hydroxy-4-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-4-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylique  
20 Acide 8-hydroxy-4-(3-amino-propyl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-hydroxy-4-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Amino-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
25 Acide 8-hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylique  
4-Amino-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Diamino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 4-amino-8-hydroxy-quinoléine 2-carboxylique  
Acide 4,8-diamino -quinoléine 2-carboxylique  
30 4-Hydroxy-8-benzyloxyl-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 4,8-Dihydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-méthoxy-5-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-6-phényl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de
- 5 méthyle
- 4,8-Dihydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de
- méthyle
- 4,8-Dihydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 4-Hydroxy-6-(4-chloro-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8-Dihydroxy-6-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de
- méthyle
- 4,8-Dihydroxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 15 8-Benzyloxy-4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8-Dihydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-propényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-propyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 20 8-Méthoxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 4,8-dihydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-5-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-quinoléine-2-carboxylique
- 25 Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-(4-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-(3,4-dichlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-propyl-quinoléine-2-carboxylique
- 30 Acide 4-hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylique

- Acide 8-hydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylique
- 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-(hept-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-6-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-
- 5 2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-6-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-heptyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 4,8-Dihydroxy-6-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8-Dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 4,8-dihydroxy-6-phénéthyl-quinoléine carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-heptyl-quinoléine-2-carboxylique
- 15 Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-amino-propyl)quinoléine-2- carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2- carboxylique
- 8-Benzyloxy-6-benzyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8 Dihydroxy-6-benzyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 4,8-dihydroxy-6-benzyl-quinoléine-2-carboxylique
- 20 6-(Benzylamino-méthyl)-4-hydroxy-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 4,8-dihydroxy -6-(benzylamino-méthyl)-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-acétylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-pivaloylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 25 Acide 8-benzoylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 8-Benzylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 8-benzylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique hydroxyamide
- Acide 4,8 dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique hydroxyamide
- 30 8-Méthoxy-2-(2H-tétrazol-1-yl)-quinoléine

- 8-Hydroxy-2-(2H-tétrazol-1-yl)-quinoléine  
8-Benzyloxy-quinoxazoline-2-carbaldéhyde  
8-Hydroxy-quinoxazoline-2-carbaldéhyde  
(8-Benzyloxy-quinoxazolin-2-yl)-méthanol  
5 (8-Hydroxy-quinoxazolin-2-yl)-méthanol  
8-Méthoxy-3-méthylaminométhyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-3-méthylaminométhyl-quinoléine-2-carboxylique  
3-Benzyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 3-benzyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylique  
10 4-Hydroxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-5,7-dichloro-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-7-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-Bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylate d'éthyle  
15 [8-(hydroxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1*H*)-ylilène]acétate d'éthyle  
5,7-Dichloro-4,8-dihydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3-Bromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3,7-Dibromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-bromo-4-hydroxy-6-isopropyl-quinoléine-2-carboxylique  
20 Acide 8-benzyloxy-6-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-Benzyloxy-7-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-benzyloxy-3-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide [8-(hydroxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1*H*)-yl]acétique  
Acide 6-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
25 Acide 8-cyano-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-cyano-4-hydroxy-6-phénényl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 3-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-cyano-4-hydroxy-3-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-cyano-6-éthyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
30 4-Benzyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle



- 4,8-Dibenzyloxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 3-Bromo-4,8-dibenzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 6-Bromo-8-cyano-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 5 3-bromo-4-benzyloxy-8-cyano-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 8-Benzyloxy-6-(furo-2-yl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4,8-Dibenzyloxy-6-(2-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-6-(3-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 10 4,8-Dibenzyloxy-6-(2-méthoxyphényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 8-Cyano-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-Benzyloxy-8-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de  
 15 benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-7-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de  
 benzyle  
 4,8-Dibenzyloxy-7-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 4-Benzyloxy-8-cyano-6-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 20 4-Benzyloxy-8-cyano-3-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 8-Cyano-4-hydroxy-6-[(triméthylsilyl)éthynyl]-quinoléine-2-carboxylate de  
 méthyle  
 Acide 8-hexyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique  
 25 Acide 4,8-dihydroxy-7-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique  
 8-Cyano-4-hydroxy-6-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Cyano-6-éthyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 Acide 4,8-dihydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylique

- Acide 4-hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-(2-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
5 Acide 4,8-dihydroxy-6-(2-méthoxyphényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate de l'acide 4,8-dihydroxy-4-pipéridin-2-yl-quinoléine-2-carboxylique  
8-Hexyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium  
4,8-Dihydroxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylate de sodium  
10 4,8-Dihydroxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylate de sodium  
8-Benzyl-3-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyl-3,7-dibromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3-Bromo-8-cyano-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-8-(2H-tétrazol-5-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
15 8-(Benzyl-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylate d'éthyle  
[8-(Benzyl-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1H)-ylidène]acétate d'éthyle  
4,8-Dibenzyl-6-pipéridin-2-yl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
8-Cyano-6-éthynyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
20 6-benzyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-chloro-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-fluoro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
25 8-carboxamide-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 3-(3'-N-tert-butoxycarbonyl-propyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 3-(3-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
30 Acide 3-éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique

- 5-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 5-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 5-(3'-*N*-(*ter*butoxycarbonyl)aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 5-hydroxypropyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 5-(*N*-pipéridinyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 5-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-hydroxy-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 6-(3'-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-(3'-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-(3'-pyridinyl)éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-(5'-cyanopentyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 15 6-cyano-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 Chlorhydrate d'acide 6-*N*-(*N*-méthylpipérazinyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 6-*N*-pipéridinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 20 Acide 7-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Chlorhydrate de l'acide 4-(*N*-méthylamino)-8-amino-quinoléine-2-carboxylique  
 8-diméthylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 Acide 3-(*N*-morpholinométhyl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 3-(*N*-pyrolidinométhyl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 25 4-(*N*-méthylamino)-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 Acide 6-hydroxy-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 6-chloro-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 6-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 6-(3'-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 30 Acide 6-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique

- Acide 8-fluoro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 8-carboxamide-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate  
 Acide 3-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate  
 5 Acide 5-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 6-(5'-cyanopentyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 6-cyano-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 6-*N*-(*N*-méthylpipérazinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique  
 10 Acide 8-diméthylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 5-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 7-bromo-4,8-dibenzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-(*N*-méthyl-toluène-4-sulfonamino)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 15 8-diméthylamino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 7-phényl-8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 5-phényl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 3-triméthylsilyléthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 3-phényléthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 20 3-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de  
 benzyle  
 3-(3'-*N*-(*ter*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 carboxylate de benzyle  
 5-phényléthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 25 5-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de  
 méthyle  
 5-(3'-*N*-(*ter*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-  
 2-carboxylate de méthyle  
 6-phényléthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 30 6-(3'-pyridyl)éthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 6-(5'-cyanopent-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 6-(3'-*N*-(*ter*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-méthylamino-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 7-bromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium
- 6-(*N*-(*N*-méthyl-pipérazinyl))-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 6-(*N*-(*N*-benzyl-pipérazinyl))-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-(*N*-pipéridinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-(*N*-diphénylimine)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 15 6-(*N*-anilino)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5-(*N*-pipéridinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5-(*N*-(*N*-benzyl-pipérazinyl))-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 3-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 20 6-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-chloro-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 7-iodo-8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 6-cyano-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 25 3-bromo-4-hydroxy-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6-amino-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 3-éthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- Acide 3-(*N*-morpholinométhyl)-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-
- 30 carboxylique

- Acide 3-(*N*-pyrrolidinométhyl)-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 5-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 Acide 3-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 3-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 5 carboxylique  
 Acide 5-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 5-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 carboxylate de méthyle  
 Acide 5-hydroxypropyl-8-amino-4-hydroxy quinoléine-2-carboxylique  
 10 Chlorhydrate d'acide 5-(*N*-pipéridinyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 5-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 6-(3'-pyridinyl)éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 15 carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 6-*N*-pipéridinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 6-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 carboxylique  
 20 Chlorhydrate d'acide 6-anilino-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 6,8-diamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 6-anilino-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6,8-diamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-Hydroxy-8-nitro-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 25 8-Amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Hydroxy-4-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Amino-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Amino-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Amino-4-(2-phényléth-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 8-Amino-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Amino-4-(3-hydroxy-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-(3-Acétyl-aminoprop-1-ynyl)-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 8-Hydroxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Amino-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Hydroxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 7-(Acétylamino)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-(3-Benzoyl-aminoprop-1-yl)-8-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 5-(4-chlorophényl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(2-phényléth-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- 15 Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(3-hydroxy-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 4-(3-acétylaminoprop-1-ynyl)-8-amino-quinoléine-2-carboxylique
- 20 Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-Amino-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- 25 Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4-hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4-(3-(benzoylamino)prop-1-yl)-8-hydroxyquinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique
- 30 8-Nitro-4-oxytriméthannelsulfonyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 5-(4-chlorophényl)-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dibenzyloxy-6-(3,5-dichlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
4,8-Dibenzyloxy-6-(4-fluorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
8-Nitro-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 8-Benzyloxy-5-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
8-Benzyloxy-4-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(5-benzyloxy-pent-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-7-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 4,8-Dibenzyloxy-7-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
8-Amino-4-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Amino-4-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Nitro-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 15 4-(3-Benzyloxy-prop-1-ynyl)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-(3-acétyl-aminoprop-1-ynyl)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Benzyloxy-8-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-5-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 20 8-Benzyloxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-7-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 25 Acide 4,8-dihydroxy-7-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
4-Hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-5-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle



- 8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8-Dihydroxy-7-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 Acide 4,8-dihydroxy-7-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- 4-Hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-(Hex-1-yl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium
- Acide 8-amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique
- 8-Benzyloxy-4-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 87a
- 8-Benzyloxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Nitro-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Benzyloxy-8-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 15 4-Benzyloxy-8-[benzyl(méthyl)amino]-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 4-Benzyloxy-8-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Benzyloxy-8-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Benzyloxy-8-[phényl(méthyl)amino]-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Benzyloxy-8-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 20 4-Benzyloxy-8-(pyridin-2-ylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-4-(3-aminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-4-(3-benzoyl-aminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 4-(hex-1-yl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 25 Acide 8-hydroxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 6-(3,5-dichlorophényl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 6-(4-fluorophényl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-4-hydroxy-quinoléine-2-
- 30 carboxylique

Chlorhydrate de l'acide 8-[phényl(méthyl)amino]-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique

Chlorhydrate de l'acide 8-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique

5 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

10 – Utilisation selon l'une des revendications 1 à 9, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'anxiété, de la dépression, la dépression bipolaire, le syndrome ADH, la fibromyalgie, des troubles de la mémoire ou des  
10 interactions sociales, comme sédatif ou hypnotique, des troubles du sommeil ou de la vigilance, pour le traitement de pathologies neurodégénératives, telles que la maladie de Parkinson, d'Alzheimer ou l'ALS, de la schizophrénie, de l'épilepsie, de la dépendance à certaines drogues, notamment opiacées, de la douleur ou de l'obésité.

15 11 - Utilisation selon l'une des revendications précédentes d'au moins un composé de formule (I) pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour le traitement de désordres mentaux ou neurologiques, particulièrement de l'anxiété, de la dépression, des troubles de la mémoire ou des interactions sociales, comme sédatif ou hypnotique, ou pour le traitement de pathologies neurodégénératives,  
20 telles que la maladie de Parkinson, d'Alzheimer ou l'ALS, de la dépendance à certaines drogues, notamment des opiacées.

12- Composition pharmaceutique comprenant, en tant que principe actif, au moins un composé tel que défini dans l'une des revendications 1 à 9.

13 – Composés de formule générale (I) telle que définie dans la revendication 1,  
25 dans laquelle R<sub>1</sub> est un radical alkyle non substitué ou benzyle ou R<sub>2</sub> est un radical hydroxyle et de préférence R<sub>3</sub> est (i) un atome d'hydrogène, (ii) un atome d'halogène, (iii) un hydroxyle, (iv) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle non substitué ou

- substitué par amino, alkylamino, ou (v) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle et/ou Z est (i) un atome d'azote ou (ii) un radical CR<sub>4</sub> dans lequel R<sub>4</sub> représente (a) un atome d'hydrogène, (b) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle non substitué ou substitué par phényle, hydroxyle ou NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, avec R<sub>9</sub> hydrogène ou tert-butyloxycarbonyl et R<sub>9</sub>, hydrogène, (c) un radical (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>) alcyn-1-yle non substitué ou substitué par phényle, hydroxyle, benzyloxy ou NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, avec R<sub>9</sub> représente tert-butyloxycarbonyl et R<sub>9</sub>, hydrogène, (d) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle non substitué ou substitué par halogène, (e) un radical OR<sub>8</sub> dans lequel R<sub>8</sub> représente hydrogène, (f) un radical NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, dans lequel R<sub>9</sub> représente hydrogène ou tosyle et R<sub>9</sub>, hydrogène.
- 14 – Composés choisis parmi les composés suivants :
- 4-Hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
  - 4-Hydroxy-5-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
  - 4,8-Dihydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
  - 4-Hydroxy-5-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
  - 4-Hydroxy-5-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
  - 4-Hydroxy-5-(1-hydroxy-éthyl)-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
  - 4-Hydroxy-5-hydroxyméthyl-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
  - 4,8-Dihydroxy-5-hydroxyméthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
  - 4-Hydroxy-5,7-dichloro-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
  - 4-Hydroxy-6-iodo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
  - 4-Hydroxy-6-bromo-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
  - 4-Hydroxy-6-bromo-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
  - 4,8-Dihydroxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
  - 4-Hydroxy-6-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
  - 4-Hydroxy-6-formyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
  - 4-Hydroxy-6-amino-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
  - 4-Hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
  - 4-Hydroxy-5-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
  - 4-Hydroxy-6-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- Acide 4,8-dihydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-5-méthyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-5-hydroxyméthyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-iodo-quinoléine-2-carboxylique  
5 Acide 4,8-dihydroxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-méthyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-formyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4-hydroxy-8-amino-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4-hydroxy-5-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylique  
10 Acide 4-hydroxy-6-méthyl-8-amino-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4-hydroxy-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-hydroxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-benzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-hydroxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
15 Acide 3-méthyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-amino-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-méthoxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
8-Benzyloxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
20 8-Méthoxy-5-bromo-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
8-Méthoxy-3-méthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Chloro-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
25 4-Chloro-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Méthoxy-4-méthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Méthoxy-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Méthoxy-4-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-4-méthyl-quinoléine-2-carboxylique  
30 Acide 8-hydroxy-4-phényl-quinoléine-2-carboxylique

- Acide 8-hydroxy-4-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-4-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 8-Benzyloxy-4-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8 Hydroxy-4-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Hydroxy-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Hydroxy-4-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 Acide 8-hydroxy-4-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-hydroxy-4-(3-amino-propyl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-hydroxy-4-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 15 8-Amino-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-4-(toluène-4-sulfonylamino)-quinoléine-2-carboxylique  
4-Amino-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Diamino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 4-amino-8-hydroxy-quinoléine 2-carboxylique
- 20 Acide 4,8-diamino -quinoléine 2-carboxylique  
4-Hydroxy-8-benzyloxyl-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-8-méthoxy-5-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-6-phényl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 25 4-Hydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dihydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Hydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 30 4,8-Dihydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 4-Hydroxy-6-(4-chloro-phényl)-8-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4,8-Dihydroxy-6-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Benzyloxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 4,8-Dihydroxy-6-(3,4-dichloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Benzyloxy-4-hydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4,8-Dihydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-propényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-propyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 4-Hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Méthoxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 Acide 4,8-dihydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4,8-dihydroxy-5-(4-chloro-phényl)-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4,8-dihydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique
- 15 Acide 4,8-dihydroxy-6-(4-méthoxy-phényl)-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-méthyl-phényl)-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4,8-dihydroxy-6-(4-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4,8-dihydroxy-6-(3,4-dichlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4,8-dihydroxy-6-(pyridin-3-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- 20 Acide 4,8-dihydroxy-6-propyl-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 4-hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 8-hydroxy-5-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-(hept-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 25 8-Benzyloxy-6-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Benzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-6-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 30 4-Hydroxy-8-méthoxy-6-heptyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 4,8-Dihydroxy-6-(3-tert-butoxycarbonylamino-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8-Dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 4,8-dihydroxy-6-phénéthyl-quinoléine carboxylique
- 5 Acide 4,8-dihydroxy-6-heptyl-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-amino-propyl)quinoléine-2- carboxylique
- Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2- carboxylique
- 8-Benzoyloxy-6-benzyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8 Dihydroxy-6-benzyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 Acide 4,8-dihydroxy-6-benzyl-quinoléine-2-carboxylique
- 6-(Benzylamino-méthyl)-4-hydroxy-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 4,8-dihydroxy -6-(benzylamino-méthyl)-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-acétylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 15 Acide 8-pivaloylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-benzoylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 8-Benzylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 8-benzylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique hydroxyamide
- 20 Acide 4,8 dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique hydroxyamide
- 8-Méthoxy-2-(2H-tétrazol-1-yl)-quinoléine
- 8-Hydroxy-2-(2H-tétrazol-1-yl)-quinoléine
- 8-Benzoyloxy-quinoxazoline-2-carbaldéhyde
- (8-Benzoyloxy-quinoxazolin-2-yl)-méthanol
- 25 (8-Hydroxy-quinoxazolin-2-yl)-méthanol
- 8-Méthoxy-3-méthylaminométhyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 8-hydroxy-3-méthylaminométhyl-quinoléine-2-carboxylique
- 3-Benzyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- Acide 3-benzyl-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylique
- 30 8-Benzoyloxy-5,7-dichloro-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 8-Benzyloxy-7-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-Bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-hydroxy-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylate d'éthyle  
[8-(hydroxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1*H*)-ylilène]acétate d'éthyle
- 5 5,7-Dichloro-4,8-dihydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3-Bromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3,7-Dibromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-bromo-4-hydroxy-6-isopropyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-benzyloxy-6-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 10 Acide 8-Benzyloxy-7-bromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-benzyloxy-3-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide [8-(hydroxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1*H*)-yl]acétique  
Acide 6-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-cyano-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique
- 15 Acide 8-cyano-4-hydroxy-6-phénényl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 3-bromo-8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-cyano-4-hydroxy-3-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-cyano-6-éthyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
4-Benzyloxy-8-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 20 4,8-Dibenzyloxy-6-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
4,8-Dibenzyloxy-7-bromo-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
3-Bromo-4,8-dibenzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
6-Bromo-8-cyano-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
3-bromo-4-benzyloxy-8-cyano-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 25 8-Benzyloxy-6-(furo-2-yl)-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4,8-Dibenzyloxy-6-(2-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
4,8-Dibenzyloxy-6-(3-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
4,8-Dibenzyloxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
4,8-Dibenzyloxy-6-(2-méthoxyphényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 30 4,8-Dibenzyloxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle



- 8-Cyano-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Benzyloxy-8-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
4,8-Dibenzyloxy-6-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de  
benzyle  
5 4,8-Dibenzyloxy-7-(3-benzyloxy-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de  
benzyle  
4,8-Dibenzyloxy-7-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
4-Benzyloxy-8-cyano-6-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Benzyloxy-8-cyano-3-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
10 8-Cyano-4-hydroxy-6-[(triméthylsilyl)éthynyl]-quinoléine-2-carboxylate de  
méthyle  
Acide 8-hexyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-7-(3-hydroxy-propyl)-quinoléine-2-carboxylique  
15 8-Cyano-4-hydroxy-6-phénéthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Cyano-6-éthyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 4,8-dihydroxy-6-(furo-2-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4-hydroxy-8-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-(2-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique  
20 Acide 4,8-dihydroxy-6-(3-chlorophényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-6-(2-méthoxyphényl)-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 4,8-dihydroxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate de l'acide 4,8-dihydroxy-4-pipéridin-2-yl-quinoléine-2-carboxylique  
25 8-Hexyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium  
4,8-Dihydroxy-7-phényl-quinoléine-2-carboxylate de sodium  
4,8-Dihydroxy-3-phényl-quinoléine-2-carboxylate de sodium  
8-Benzyloxy-3-bromo-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-3,7-dibromo-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle  
30 3-Bromo-8-cyano-4-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 4-Hydroxy-8-(2H-tétrazol-5-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-(Benzyloxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2-carboxylate d'éthyle  
 [8-(Benzyloxy)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline-2(1*H*)-ylilène]acétate d'éthyle  
 4,8-Dibenzyloxy-6-pipéridin-2-yl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 5 8-Cyano-6-éthynyl-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 5-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-benzyloxy-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-chloro-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-bromo-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-carboxamide-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 3-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 Acide 3-(3'-*N-tert*-butoxycarbonyl-propyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 15 Acide 3-(3-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 3-éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 5-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 5-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 5-(3'-*N-(tert*-butoxycarbonyl)aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-
- 20 carboxylate de méthyle  
 5-hydroxypropyl-8-amino-4-hydroxy quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 5-(*N*-pipéridinyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 5-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-hydroxy-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 25 6-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-(3'-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-(3'-*N-(tert*-butoxycarbonyl)aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-(3'-pyridinyl)éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 30 6-(5'-cyanopentyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 6-cyano-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Chlorhydrate d'acide 6-*N*-(*N*-méthylpipérazinyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
6-*N*-pipéridinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 5 6-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 7-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate de l'acide 4-(*N*-méthylamino)-8-amino-quinoléine-2-carboxylique  
8-diméthylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 3-(*N*-morpholinométhyl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 10 Acide 3-(*N*-pyrolidinométhyl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
4-(*N*-méthylamino)-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 6-hydroxy-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 6-chloro-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 6-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 15 Acide 6-(3'-hydroxypropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 6-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-carboxamide-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate  
Acide 3-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 8-cyano-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate
- 20 Acide 5-phényl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 6-(5'-cyanopentyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Acide 6-cyano-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
Chlorhydrate d'acide 6-*N*-(*N*-méthylpipérazinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylique
- 25 Acide 8-diméthylamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
5-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
6-bromo-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
7-bromo-4,8-dibenzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-(*N*-méthyl-toluène-4-sulfonamino)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 30 8-diméthylamino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 7-phényl-8-amino-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
 5-phényl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 3-triméthylsilyléthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 3-phényléthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 5 3-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de  
 benzyle  
 3-(3'-*N*-(*ter*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-hydroxy-quinoléine-2-  
 carboxylate de benzyle  
 5-phényléthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 10 5-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de  
 méthyle  
 5-(3'-*N*-(*ter*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-  
 2-carboxylate de méthyle  
 6-phényléthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 15 6-(3'-pyridyl)éthynyl-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-(5'-cyanopent-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de  
 méthyle  
 6-(3'-benzyloxypropyn-1'-yl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de  
 méthyle  
 20 6-(3'-*N*-(*ter*butoxycarbonyl)aminoprop-1'-ynyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-  
 2-carboxylate de méthyle  
 4-méthylamino-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 7-bromo-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium  
 6-(*N*-(*N*-méthyl-pipérazinyl))-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de  
 25 méthyle  
 6-(*N*-(*N*-benzyl-pipérazinyl))-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de  
 méthyle  
 6-(*N*-pipéridinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 6-(*N*-diphénylimine)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 30 6-(*N*-anilino)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 5-(*N*-pipéridinyl)-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléïne-2-carboxylate de méthyle  
 5-(*N*-(*N*-benzyl-pipérazinyl))-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléïne-2-carboxylate de méthyle  
 3-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléïne-2-carboxylate de méthyle  
 5 6-bromo-8-amino-4-hydroxy-quinoléïne-2-carboxylate de méthyle  
 6-chloro-8-amino-4-hydroxy-quinoléïne-2-carboxylate de méthyle  
 8-amino-4-benzyloxy-quinoléïne-2-carboxylate de benzyle  
 7-iodo-8-amino-4-benzyloxy-quinoléïne-2-carboxylate de benzyle  
 6-cyano-8-nitro-4-hydroxy-quinoléïne-2-carboxylate de méthyle  
 10 3-bromo-4-hydroxy-8-nitro-quinoléïne-2-carboxylate de méthyle  
 6-amino-8-nitro-4-benzyloxy-quinoléïne-2-carboxylate de méthyle  
 Acide 3-éthynyl-8-nitro-4-hydroxy-quinoléïne-2-carboxylique  
 8-nitro-4-benzyloxy-quinoléïne-2-carboxylate de benzyle  
 Acide 3-(*N*-morpholinométhyl)-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléïne-2-  
 15 carboxylique  
 Acide 3-(*N*-pyrolidinométhyl)-8-benzyloxy-4-hydroxy-quinoléïne-2-carboxylique  
 5-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléïne-2-carboxylate de méthyle  
 Acide 3-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléïne-2-carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 3-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléïne-2-  
 20 carboxylique  
 Acide 5-phényléthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléïne-2-carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 5-(3'-aminopropyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléïne-2-  
 carboxylate de méthyle  
 Acide 5-hydroxypropyl-8-amino-4-hydroxy quinoléïne-2-carboxylique  
 25 Chlorhydrate d'acide 5-(*N*-pipéridinyl)-8-amino-4-hydroxy-quinoléïne-2-  
 carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 5-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléïne-2-  
 carboxylique  
 Chlorhydrate d'acide 6-(3'-pyridinyl)éthyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléïne-2-  
 30 carboxylique

- Chlorhydrate d'acide 6-*N*-pipéridinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate d'acide 6-pipérazinyl-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 5 Chlorhydrate d'acide 6-anilino-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate d'acide 6,8-diamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- 6-anilino-8-amino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 6,8-diamino-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-nitro-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 10 8-Amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Hydroxy-4-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Amino-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Amino-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Amino-4-(2-phényléth-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 15 8-Amino-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Amino-4-(3-hydroxy-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-(3-Acétyl-aminoprop-1-ynyl)-8-amino-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Hydroxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 20 8-Benzoyloxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Amino-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-Hydroxy-8-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Hydroxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-(3-Benzoyl-aminoprop-1-yl)-8-hydroxyquinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 25 Acide 5-(4-chlorophényl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(2-phényléth-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique

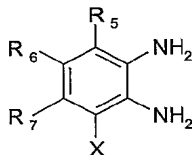
- Chlorhydrate de l'acide 8-amino-4-(3-hydroxy-prop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 4-(3-acétylamino-prop-1-ynyl)-8-amino-quinoléine-2-carboxylique
- 5 Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-Amino-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique
- Chlorhydrate de l'acide 8-hydroxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-
- 10 carboxylique
- Acide 4-hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique
- Acide 4-(3-(benzoylamino)prop-1-yl)-8-hydroxyquinoléine-2-carboxylique
- Acide 8-amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique
- 8-Nitro-4-oxytriméthannelsulfonyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 15 5-(4-chlorophényl)-8-méthoxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8-Dibenzyloxy-6-(3,5-dichlorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 4,8-Dibenzyloxy-6-(4-fluorophényl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 8-Nitro-4-phényl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-5-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 20 8-Benzyloxy-4-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-4-(5-benzyloxy-pent-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Benzyloxy-7-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4,8-Dibenzyloxy-7-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle
- 25 8-Amino-4-(hex-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Amino-4-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 8-Nitro-4-(3-tert-butoxycarbonylamino-prop-1-ynyl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 4-(3-Benzyloxy-prop-1-ynyl)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle
- 30 4-(3-acétyl-aminoprop-1-ynyl)-8-nitro-quinoléine-2-carboxylate de méthyle

- 4-Benzyloxy-8-phényléthynyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-5-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
5 8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate  
de méthyle  
4,8-Dihydroxy-7-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-  
carboxylate de méthyle  
Acide 4,8-dihydroxy-7-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
10 4-Hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
Acide 8-hydroxy-5-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-4-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate  
15 de méthyle  
4,8-Dihydroxy-7-(3-tert-butoxycarbonylaminoprop-1-yl)-quinoléine-2-  
carboxylate de méthyle  
Acide 4,8-dihydroxy-7-(hex-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
4-Hydroxy-8-phényléthyl-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
20 4-(Hex-1-yl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylate de sodium  
Acide 8-amino-4-hydroxy-6-phényl-quinoléine-2-carboxylique  
8-Benzyloxy-4-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
8-Benzyloxy-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
25 8-Nitro-4-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Benzyloxy-8-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
4-Benzyloxy-8-[benzyl(méthyl)amino]-quinoléine-2-carboxylate de benzyle  
4-Benzyloxy-8-(morpholin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
4-Benzyloxy-8-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
30 4-Benzyloxy-8-[phényl(méthyl)amino]-quinoléine-2-carboxylate de méthyle



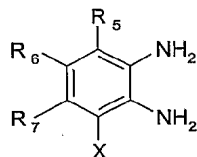
- 4-Benzyloxy-8-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 4-Benzyloxy-8-(pyridin-2-ylamino)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Benzyloxy-4-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 8-Benzyloxy-4-(3-aminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 5 8-Benzyloxy-4-(3-benzoyl-aminoprop-1-yl)-quinoléine-2-carboxylate de méthyle  
 Acide 4-(hex-1-yl)-8-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 8-hydroxy-4-(5-hydroxy-pent-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 6-(3,5-dichlorophényl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Acide 6-(4-fluorophényl)-4,8-dihydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 10 Chlorhydrate de l'acide 4-hydroxy-8-(pipéridin-1-yl)-quinoléine-2-carboxylique  
 Chlorhydrate de l'acide 8-(4-benzyl-pipérazin-1-yl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 Chlorhydrate de l'acide 8-[phényl(méthyl)amino]-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 15 Chlorhydrate de l'acide 8-(4-méthyl-pipérazin-1-yl)-4-hydroxy-quinoléine-2-carboxylique  
 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

- 15 – Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un atome d'azote et E est un radical COOR<sub>1</sub> caractérisé en ce  
 20 que l'on fait réagir un dérivé de formule :



avec un dérivé R<sub>1</sub>O<sub>2</sub>C-CO-CO-R<sub>3</sub>, dans ces formules, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et X ont les mêmes significations que dans la revendication 7, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

16 – Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un atome d'azote R<sub>3</sub> est hydroxyle et E est un radical CH<sub>2</sub>COOR<sub>1</sub> caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



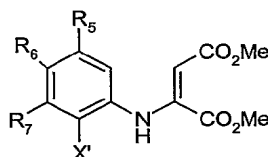
- 5 avec un dérivé R<sub>1</sub>O<sub>2</sub>C-CO-CH<sub>2</sub>COOEt, dans ces formules, R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et X ont les mêmes significations que dans la revendication 7, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 17 – Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un radical CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est hydrogène et E est COOH caractérisé en  
10 ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



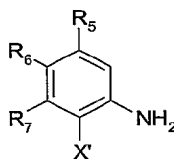
avec un dérivé R<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CO-COOH, dans ces formules, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et X ont les mêmes significations que dans la revendication 7, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 15 18 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un radical C-R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est OR<sub>8</sub>, R<sub>8</sub> est hydrogène, R<sub>3</sub> est hydrogène, E est COOR<sub>1</sub> et R<sub>1</sub> est méthyle caractérisé en ce que l'on cyclise un dérivé de formule :



dans laquelle  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1,  $X'$  a les mêmes significations que  $X$  et Me représente un radical méthyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 19 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1  
 5 pour lequel Z est un radical C- $R_4$ ,  $R_4$  est  $OR_8$ ,  $R_8$  est hydrogène,  $R_3$  est un radical alkyle, un radical aryle, un radical arylalkyle ou un radical hétéroaryle, E est  $COOR_1$  et  $R_1$  est méthyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



- 10 avec un dérivé  $MeO_2C-CO-C(R_3)CO_2Me$ , dans ces formules  $R_5$ ,  $R_6$  et  $R_7$  ont les mêmes significations que dans la revendication 1,  $X'$  a les mêmes significations que  $X$  et Me représente un radical méthyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

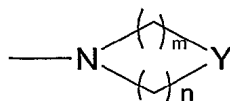
- 20 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1  
 15 pour lequel Z est un radical C- $R_4$ ,  $R_4$  est  $OR_8$ ,  $R_8$  est hydrogène, X est  $OR_8$ ,  $R_8$  est hydrogène, E est  $COOR_1$  et  $R_1$  est méthyle caractérisé en ce que l'on hydrolyse un composé de formule (I) correspondant pour lequel X est  $OR_8$  dans lequel  $R_8$  est méthyle ou benzyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 20 21 – Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1  
 pour lequel Z est un radical C- $R_4$ ,  $R_4$  est un atome d'halogène et E est un radical  $COOR_1$  caractérisé en ce que l'on halogène un composé de formule (I) correspondant pour lequel Z est un radical C- $R_4$  et  $R_4$  est un radical hydroxyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement  
 25 acceptable.

22 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un radical CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est un atome d'hydrogène, R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène et E est un radical COOR<sub>1</sub> et les autres substituants ne sont pas halogène caractérisé en ce que l'on hydrogène un composé de formule (I) correspondant pour lequel est un radical C-R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est un atome d'halogène, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

23 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un radical C-R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est un radical aryle, hétéroaryle ou arylalkyle et E est COOR<sub>1</sub> et/ou l'un des substituants R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ou X est un radical aryle, hétéroaryle ou arylalkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel Z est un radical C-R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est un atome d'halogène et/ou l'un des substituants R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ou X est un atome d'halogène avec un dérivé de formule R<sub>4</sub>'B(OH)<sub>2</sub> pour lequel R<sub>4</sub>' est un radical aryle, hétéroaryle ou arylalkyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

24- Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un radical C-R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est un radical NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, et E est COOR<sub>1</sub> et/ou l'un des substituants R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ou X est un radical NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel Z est un radical C-R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est un atome d'halogène et/ou l'un des substituants R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ou X est un atome d'halogène avec un dérivé de formule HNR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, pour lequel R<sub>9</sub> est un radical alkyle, aryle, hétéroaryle ou arylalkyle et R<sub>9</sub>, est un radical hydrogène, alkyle, aryle, hétéroaryle ou arylalkyle ou NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>, représente un radical cyclohétéroalkyle de type :



25

n = 2, 3

m = 2, 3

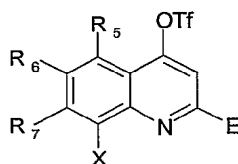
Y = CH<sub>2</sub>, O, S, SO<sub>2</sub>, NR<sub>11</sub>

- R<sub>11</sub> représente (i) un atome d'hydrogène, (ii) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (iii) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (iv) un radical (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle, (v) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>) hétéroaryle, (vi) un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub>)hétéroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ou (vii) un

5 radical COR<sub>10</sub>;

on isole éventuellement le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 25- Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un radical C-R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est un radical cyano et E est COOR<sub>1</sub> et/ou l'un des substituants R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ou X est un radical cyano caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel Z est un radical C-R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est un atome d'halogène et/ou l'un des substituants R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ou X est un atome d'halogène avec un dérivé de formule Zn(CN)<sub>2</sub>, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.
- 15 26 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un radical CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est un radical alcyn-1-yle ou (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle et E est COOR<sub>1</sub> caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :

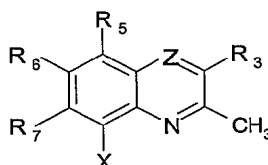


- avec un dérivé  $\equiv\text{R}''$  dans ces formules R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, X ont les mêmes significations que dans la revendication 7, E est COOR<sub>1</sub>, OTf représente un radical triflate, R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, suivie éventuellement d'une réduction, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.
- 20

- 27 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un radical CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> est un radical NR<sub>9</sub>R<sub>9</sub>', R<sub>9</sub> est hydrogène ou
- 25

arylsulfonyle et  $R_9$  représente hydrogène, et E est  $\text{COOR}_1$  caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule (I) correspondant pour lequel Z est un radical  $\text{CR}_4$ ,  $R_4$  est un radical  $\text{OR}_8$  et  $R_8$  est hydrogène avec un arylsulfonylisocyanate suivie éventuellement d'une déprotection, isole le produit et le transforme  
 5 éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

28 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel E est un radical  $\text{CHO}$  caractérisé en ce que l'on oxyde un dérivé de formule :



10 dans laquelle Z,  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et X ont les mêmes significations que dans la revendication 7, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

29 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel E est un radical  $-\text{CH}_2\text{OH}$  caractérisé en ce que l'on réduit un composé  
 15 de formule (I) correspondant pour lequel E est  $\text{CHO}$ , isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

30 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel E est un radical  $\text{COOH}$  caractérisé en ce que l'on oxyde un composé de formule (I) correspondant pour lequel E est un radical  $\text{CHO}$ , isole le produit et  
 20 le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

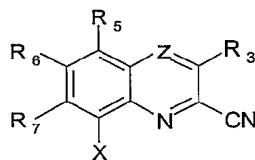
31 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel E est un radical  $\text{COOH}$  caractérisé en ce que l'on hydrolyse un composé de formule (I) correspondant pour lesquels E est un radical  $\text{COOR}_1$ , isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

32 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel E est un radical  $\text{COOR}_1$ ,  $\text{R}_1$  est alkyle caractérisé en ce que l'on estérifie un composé de formule (I) correspondant pour lequel E est un radical  $\text{COOH}$ , isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

33 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel E est un radical  $\text{COOR}_1$ ,  $\text{R}_1$  est arylalkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel E est un radical  $\text{COOH}$  avec un halogénure d'arylalkyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

34 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel E représente un radical  $\text{CO-NHR}_2$  caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel E est un radical  $\text{COOH}$  ou  $\text{COOR}_1$  et une amine  $\text{H}_2\text{NR}_2$  dans laquelle  $\text{R}_2$  a les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

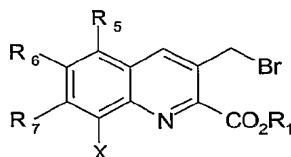
35 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel E représente un radical tétrazolyle caractérisé en ce que l'on fait réagir  $\text{NaN}_3$  avec un dérivé de formule :



20

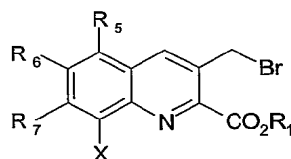
dans laquelle  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  et X ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

36 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un radical  $CR_4$ ,  $R_4$  est un atome d'hydrogène et  $R_3$  est un radical arylméthyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



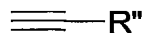
- 5 avec un dérivé  $R'''B(OH)_2$ , dans ces formules  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et X ont les mêmes significations que dans la revendication 1,  $R'''$  est un radical aryle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 37 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est un radical  $CR_4$ ,  $R_4$  est un atome d'hydrogène et  $R_3$  est un radical méthyle substitué par  $NR_9R_9$ , caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule :



- avec une amine  $HNR_9R_9$ , dans ces formules  $R_1$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_9$ ,  $R_9$ , et X ont les mêmes significations que dans la revendication 1, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 38 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel l'un des substituants  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un radical alcyn-1-yle ou  $(C_2-C_{12})$  alkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel l'un des substituants  $R_3$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou X est un atome d'halogène, avec un dérivé de formule :





dans laquelle R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, suivie éventuellement d'une réduction, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

39 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel l'un des substituants Z est C-R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ou X est un radical alkyle ou arylalkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel l'un des substituants Z est C-R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ou X est un atome d'halogène, avec un dérivé R'''ZnX'' pour lequel R''' est un radical alkyle ou arylalkyle et X'' est un atome de brome ou d'iode, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

40 - Procédé de préparation du composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est C-R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> sont hydrogène, X est OR<sub>8</sub>, R<sub>8</sub> est benzyle, E est COOR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> est benzyle et R<sub>5</sub> est un atome de brome caractérisé en ce que l'on bromure le composé de formule (I) correspondant pour lequel Z est CR<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> sont hydrogène, X est OR<sub>8</sub>, R<sub>8</sub> est benzyle, E est COOR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> est benzyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

41 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel l'un des substituants R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ou X est un radical (C1)alkyle substitué par NR<sub>9</sub>R<sub>9'</sub>, R<sub>9</sub> est alkyle, aryle ou arylalkyle et R<sub>9'</sub> représente hydrogène, alkyle, aryle ou arylalkyle, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé correspondant pour lequel l'un des substituants R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ou X est un radical CHO avec une amine de formule HNR<sub>9</sub>R<sub>9'</sub>, R<sub>9</sub> est alkyle, aryle ou arylalkyle et R<sub>9'</sub> représente hydrogène, le réduit, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

42 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel l'un des substituants R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ou X est un radical NR<sub>9</sub>R<sub>9'</sub> pour lequel R<sub>9</sub> est COR<sub>10</sub> caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I)

correspondant pour lequel l'un des substituants  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou  $X$  est un radical  $NR_9R_{9'}$  et  $R_9$  est hydrogène et  $R_{9'}$  représente hydrogène avec un dérivé  $R_{10}COCl$  pour lequel  $R_{10}$  a les mêmes significations que dans la revendication 7, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 5 43 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel l'un des substituants  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou  $X$  est un radical  $NR_9R_{9'}$  et  $R_9$  est un radical alkyle éventuellement substitué par aryle ou arylalkyle et  $R_{9'}$  représente hydrogène, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel l'un des substituants  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou  $X$  est un radical
- 10  $NR_9R_{9'}$  et  $R_9$  est hydrogène avec un aldéhyde  $R_{9''}CHO$ ,  $R_{9''}$  est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par aryle ou arylalkyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 15 44 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 comportant un radical  $OR_8$  et  $R_8$  sont alkyle ou arylalkyle caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant comportant un radical  $OR_8$  et  $R_8$  sont hydrogène avec un dérivé  $R_8Br$  pour lequel  $R_8$  est un radical alkyle, ou arylalkyle, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 20 45 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 comportant un radical  $NR_9R_{9'}$  dans lequel  $R_9$  est hydrogène et  $R_{9'}$  représente hydrogène, caractérisé en ce que l'on réduit un composé correspondant comportant un radical nitro, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 25 46 - Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel l'un des substituants  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou  $X$  est un iode caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (I) correspondant pour lequel l'un des substituants  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  ou  $X$  est un radical  $NR_9R_{9'}$  ou  $R_9$  est hydrogène et  $R_{9'}$

représente hydrogène, avec KI, isole le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable.

- 47 - Procédé de préparation du composé de formule (I) selon la revendication 1 pour lequel Z est C-R<sub>4</sub> dans lequel R<sub>4</sub> est hydroxyle, R<sub>3</sub> est halogène, E est COOR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> est alkyle ou benzyle caractérisé en ce que l'on brome le composé de formule (I) correspondant pour lequel Z est CR<sub>4</sub> pour lequel R<sub>4</sub> est hydroxyle, R<sub>3</sub> est hydrogène, E est COOR<sub>1</sub>, R<sub>1</sub> est alkyle ou benzyle, on isole éventuellement le produit et le transforme éventuellement en sel pharmaceutiquement acceptable

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/Fk 02/02594

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D215/48 C07D401/04 C07D241/44 A61K31/50 C07D405/04  
C07D401/06 C07D401/12 //(C07D401/04,215:00,213:00),  
(C07D401/04,257:00,215:00),(C07D405/04,307:00,215:00),

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, BIOSIS, PAJ, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X, P       | WO 02 08224 A (DAVIES DAVID THOMAS ; MARKWELL ROGER EDWARD (GB); JONES GRAHAM ELGI) 31 January 2002 (2002-01-31)<br>intermédiaires des exemples<br>95,180,409,411,613,621<br>---- | 13                    |
| X          | WO 00 13681 A (LERPINIERE JOANNE ; WARD SIMON EDWARD (GB); GAUR SUNEEL (GB); ADAMS) 16 March 2000 (2000-03-16)<br>le document en entier; chevauchement<br>----                    | 1-12                  |
| X          | WO 99 02528 A (ASTRA PHARMA PROD ; BONNERT ROGER (GB); FURBER MARK (GB); WITHNALL) 21 January 1999 (1999-01-21)<br>exemples 11(a),14(a),23(a)<br>-----<br>-/-                     | 13                    |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 December 2002

Date of mailing of the international search report

30/12/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/Fr 02/02594

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 (C07D401/06, 215:00, 213:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | WO 97 28174 A (CIBA GEIGY AG ; OEHRLEIN<br>REINHOLD (DE)) 7 August 1997 (1997-08-07)<br>intermédiaires B1.14, B1.16<br>---          | 13                    |
| X          | WO 94 17042 A (UNIV TEXAS)<br>4 August 1994 (1994-08-04)<br>cited in the application<br>le document en entier; chevauchement<br>--- | 1, 12, 13             |
| X          | WO 92 11245 A (WARNER LAMBERT CO)<br>9 July 1992 (1992-07-09)<br>le document en entier; chevauchement<br>---                        | 1, 12, 13             |
| X          | EP 0 838 453 A (EISAI CO LTD)<br>29 April 1998 (1998-04-29)<br>referential examples 4-5, 24-27, 35, 37<br>---<br>-/--               | 13                    |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 December 2002

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/Fr 02/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | EP 0 685 478 A (UBE INDUSTRIES)<br>6 December 1995 (1995-12-06)<br>page 39; intermédiaires pour le composé<br>No. 234<br>---  | 13                    |
| X          | EP 0 652 009 A (LILLY CO ELI ;ATHENA<br>NEUROSCIENCES INC (US))<br>10 May 1995 (1995-05-10)<br>pages 15,21,23; intermédiaire WOH pour les<br>composés 191,192<br>---      | 13                    |
| X          | EP 0 387 821 A (BASF AG)<br>19 September 1990 (1990-09-19)<br>composés (I),(III),(V),(VI) des exemples<br>14,18j-m,22a,22f<br>---   | 12,13                 |
| X          | EP 0 173 516 A (ONO PHARMACEUTICAL CO)<br>5 March 1986 (1986-03-05)<br>intermédiaire amine (IIIi) pour l'exemple<br>5(8), page 160<br>---                                 | 13                    |
| X          | EP 0 085 182 A (BASF AG)<br>10 August 1983 (1983-08-10)<br>exemples 7,12<br>---   | 13                    |
| X          | FR 2 311 545 A (ICI LTD)<br>17 December 1976 (1976-12-17)<br>intermédiaires des exemples 3,5,9,11<br>---  | 13                    |
| X          | FR 2 247 241 A (ALLEN & HANBURYS LTD)<br>9 May 1975 (1975-05-09)<br>intermédiaires (II),(III),(IV) de<br>l'exemple 17<br>---  | 13                    |
| X          | FR 2 194 702 A (ICI LTD)<br>1 March 1974 (1974-03-01)<br>exemple 17<br>---  | 13                    |
| X          | FR 2 100 798 A (ICI LTD)<br>24 March 1972 (1972-03-24)<br>exemples 3,5-7,11,12,17<br>& DE 21 30 408 A<br>23 December 1971 (1971-12-23)<br>cited in the application<br>--- | 12,13                 |
|            | ---   |                       |

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 02/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | <p>DATABASE CA 'Online!<br/>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>OHIO, US;<br/>AKAMA, TSUTOMU ET AL: "Preparation of<br/>2-acylquinolines as immunosuppressants and<br/>bactericides"<br/>retrieved from STN<br/>Database accession no. 132:308253<br/>XP002223869<br/>RNs 265650-72-4, 265650-80-4<br/>&amp; JP 2000 128866 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,<br/>LTD., JAPAN) 9 May 2000 (2000-05-09)</p>  | 13                    |
| X          | <p>DATABASE CA 'Online!<br/>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>OHIO, US;<br/>NIWA, HITOMI ET AL: "Preparation of<br/>5,8-quinolinediones and their analogs, and<br/>antitumor agents and farnesyltransferase<br/>inhibitors containing them"<br/>retrieved from STN<br/>Database accession no. 132:22880<br/>XP002223870<br/>abrégé; RN 251653-43-7<br/>&amp; JP 11 335354 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,<br/>LTD., JAPAN) 7 December 1999 (1999-12-07)</p> | 12,13                 |
| X          | <p>DATABASE CA 'Online!<br/>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>OHIO, US;<br/>KAGAMI, KENJI ET AL: "Silver halide<br/>photographic material"<br/>retrieved from STN<br/>Database accession no. 116:31232<br/>XP002223871<br/>RN 138085-04-8<br/>&amp; JP 03 068947 A (ORIENTAL PHOTO<br/>INDUSTRIAL CO., LTD., JAPAN; CANON K. K.)<br/>25 March 1991 (1991-03-25)</p>   | 13                    |
| X          | <p>DATABASE CA 'Online!<br/>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>OHIO, US;<br/>KATO, SHOZO: "Poly(silsesquioxanes) as<br/>anticancer agents"<br/>retrieved from STN<br/>Database accession no. 107:46307<br/>XP002223872<br/>RN 109060-56-2<br/>&amp; JP 62 010138 A (TOKUYAMA SODA CO., LTD.,<br/>JAPAN) 19 January 1987 (1987-01-19)</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>   | 13                    |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internatio plication No  
 PCT/FK U2/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>MORISAWA, YASUHIRO ET AL: "Quinoline<br>derivatives"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 84:4825<br>XP002223873<br>RNs 57521-00-3, 575-02-5, 57521-06-9,<br>57521-13-8<br>& JP 50 089378 A (SANKYO CO., LTD., JAPAN)<br>17 July 1975 (1975-07-17)<br>---  | 13                    |
| X          | US 3 682 927 A (CARISSIMI MASSIMO ET AL)<br>8 August 1972 (1972-08-08)<br>cited in the application<br>abstract; examples<br>---   | 12,13                 |
| X          | DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>KIKUCHI, K. ET AL: "Syntheses and<br>evaluation of quinoline derivatives as<br>novel retinoic acid receptor.alpha.<br>antagonists"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 135:137379<br>XP002223874<br>abrégé; RNs 351419-72-2, 351419-73-3<br>& BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS<br>(2001), 11(9), 1215-1218 ,<br>--- | 13                    |
| X          | DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>ALBRECHT, MARKUS ET AL: "Solid-state<br>structures of amide-substituted<br>8-hydroxyquinoline derivatives"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 132:236975<br>XP002223875<br>RN 261928-51-2<br>& TETRAHEDRON (2000), 56(4), 591-594 ,<br>---<br>-/--   | 13                    |



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No  
PCT/Fk u2/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X          | <p>DATABASE CA 'Online!<br/>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>OHIO, US;<br/>MORONI, F. ET AL: "Kynurenates and<br/>thiokynurenates antagonize the strychnine-<br/>insensitive glycine receptor: Studies in<br/>the peripheral and the central nervous<br/>system"<br/>retrieved from STN<br/>Database accession no. 119:86407 CA<br/>XP002192870<br/>RN 35973-31-0 et abrégé<br/>&amp; FIDIA RES. FOUND. SYMP. SER. (1991),<br/>6(TRANSMITTER AMINO ACID RECEPTORS:<br/>STRUCTURES, TRANSDUCTION AND MODELS FOR<br/>DRUG DEVELOPMENT), 517-25,<br/>1991,</p> | 1-3,5,6,<br>12,13     |
| X          | <p>DATABASE CA 'Online!<br/>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>OHIO, US;<br/>HEYLIGER, SIMONE O. ET AL: "The analgesic<br/>effects of tryptophan and its metabolites<br/>in the rat"<br/>retrieved from STN<br/>Database accession no. 130:119452<br/>XP002192871<br/>abrégé et RN 59-00-7<br/>&amp; PHARMACOL. RES. (1998), 38(4), 243-250,</p>  | 1,3,5,7,<br>9,10,12   |
| X          | <p>DATABASE CA 'Online!<br/>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>OHIO, US;<br/>SANNA, PAOLO ET AL: "Synthesis of<br/>substituted 2-(ethoxycarbonyl)- and<br/>2-carboxyquinoxalin-3-ones for evaluation<br/>of antimicrobial and anticancer activity"<br/>retrieved from STN<br/>Database accession no. 130:95533<br/>XP002223876<br/>RN 219485-14-0 et abrégé<br/>&amp; FARMACO (1998), 53(7), 455-461 ,</p>  | 12,13                 |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/Fr 02/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | <p>DATABASE CA 'Online!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> HONG, FENG ET AL: "Design, synthesis and<br/> pharmacological test of a quinoline based,<br/> nonpeptidic analog of neurotensin(8-13)"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 127:205826<br/> XP002223877<br/> RNs 194673-17-1, 194673-24-0<br/> &amp; JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN<br/> TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC<br/> CHEMISTRY (1997), (14), 2083-2088 ,</p>  | 13                    |
| X          | <p>-----<br/> DATABASE CA 'Online!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> MIKHAILOV, I. B. ET AL: "Xanthurenic acid<br/> inhibits the activity of an experimental<br/> epileptogenic focus in rat hippocampus"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 127:171437<br/> XP002192873<br/> abrégé et RN 59-00-7<br/> abstract<br/> &amp; EKSP. KLIN. FARMAKOL. (1997), 60(2),<br/> 7-9,</p>  | 1,3,5,7,<br>9,12      |
| X          | <p>-----<br/> DATABASE CA 'Online!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> SARKIS, GEORGE Y. ET AL: "Synthesis and<br/> antileishmanial activity of some new<br/> substituted 2-quinoline carboxaldehyde<br/> thiosemicarbazones and their transition<br/> metal complexes"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 126:144095<br/> XP002223878<br/> abrégé et RNs 186670-48-4, 186670-50-8,<br/> 186670-56-4, 186670-57-5<br/> &amp; DIRASAT: NATURAL AND ENGINEERING<br/> SCIENCES (1996), 23(3), 306-317 ,</p> <p>-----<br/> -/--</p> | 13                    |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No  
PCT/FR 02/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | <p>DATABASE CA 'Online!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           ACHREMOWICZ, LUCJAN: "A new approach to<br/>           the oxidation of methylquinolines with<br/>           selenium dioxide"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 124:343080<br/>           XP002223879<br/>           RN 176851-84-6<br/>           &amp; SYNTHETIC COMMUNICATIONS (1996), 26(9),<br/>           1681-4 ,</p>  | 13                    |
| X          | <p>-----</p> <p>DATABASE CA 'Online!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           CARIS, CATHERINE ET AL: "Synthesis and NMR<br/>           study of two lipophilic iron(III)<br/>           sequestering agents based on<br/>           8-hydroxyquinoline;H-bonding and<br/>           conformational changes"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 124:343079<br/>           XP002223880<br/>           RN 176696-00-7<br/>           &amp; TETRAHEDRON (1996), 52(13), 4659-72 ,</p> | 13                    |
| X          | <p>-----</p> <p>DATABASE CA 'Online!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           OKABE, NOBUO ET AL: "Xanthurenic acid<br/>           monohydrate"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 124:303137<br/>           XP002223881<br/>           RN 175921-75-2<br/>           &amp; ACTA CRYSTALLOGRAPHICA, SECTION C:<br/>           CRYSTAL STRUCTURE COMMUNICATIONS (1996),<br/>           C52(3), 663-5 ,</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>                     | 13                    |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/Fr u2/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>MOLINA, PEDRO ET AL: "A straightforward<br>and practical formal synthesis of<br>lavendamycin ethyl ester"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 121:57180<br>XP002223882<br>RN 156326-51-1<br>& TETRAHEDRON LETTERS (1994), 35(9),<br>1453-6 ,                                      | 13                    |
| X          | -----<br>DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>SUGIMOTO, MASAKATSU ET AL: "Complexation<br>of acyclic ligands having two terminal<br>quinoline units with alkali metal cations"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 121:9130<br>XP002223883<br>RN 155527-46-1<br>& SUPRAMOLECULAR CHEMISTRY (1993), 2(2-3),<br>145-51 , | 13                    |
| X          | -----<br>DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>NICHOLS, ALFRED C. ET AL: "Anticonvulsant<br>activity of antagonists for the<br>NMDA-associated glycine binding site"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 120:208350<br>XP002192875<br>abrégé et RN 153952-05-7<br>& MOL. CHEM. NEUROPATHOL. (1993), 19(3),<br>269-82,   | 1-3,5,6,<br>10-13     |
| X          | -----<br>DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>BOGER, DALE L. ET AL: "Total synthesis of<br>streptonigrone"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 120:106610<br>XP002223884<br>RN 152455-74-8<br>& JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY<br>(1993), 115(23), 10733-41 ,<br>-----<br>-/--                               | 13                    |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/Fr 02/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X          | DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>BENINCORI, TIZIANA ET AL: "Studies on<br>Wallach's imidazole synthesis"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 119:72031<br>XP002223885<br>RNs 148149-34-2, 148914-32-3<br>& JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN<br>TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC<br>CHEMISTRY (1972-1999) (1993), (6), 675-9 ,   | 13                    |
| X          | ---<br>DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>MOBERG, CHRISTINA ET AL: "Ligand-exchange<br>chromatography of alkenes on stationary<br>phases containing palladium(II) complexes.<br>Enantiomeric separation of<br>trans-1,2-divinylcyclohexane"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 117:47954<br>XP002223886<br>RN 139029-74-6<br>& JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY (1991),<br>585(2), 309-14 , | 13                    |
| X          | ---<br>DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>LEACH, COLIN A. ET AL: "Reversible<br>inhibitors of the gastric (H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> )-ATPase.<br>2. 1-Arylpyrrolo[3,2-c]quinolines: effect<br>of the 4-substituent"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 116:255506<br>XP002223887<br>RN 140633-25-6<br>& JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1992),<br>35(10), 1845-52 ,            | 13                    |
|            | ---<br>-/--  |                       |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Publication No  
PCT/Fk u2/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X          | <p>DATABASE CA 'Online!<br/>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>OHIO, US;<br/>WAKITA, RYUHEI ET AL: "Selective transport<br/>of lithium ions by an acyclic carboxylic<br/>ionophore with a quinaldate moiety through<br/>a bulk liquid membrane"<br/>retrieved from STN<br/>Database accession no. 115:58269<br/>XP002223888<br/>RN 134886-75-2<br/>&amp; JOURNAL OF MEMBRANE SCIENCE (1991),<br/>57(2-3), 297-306 ,</p>   | 13                    |
| X          | <p>-----<br/>DATABASE CA 'Online!<br/>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>OHIO, US;<br/>MCNAMARA, DENNIS ET AL:<br/>"5,7-Dichlorokynurenic acid, a potent and<br/>selective competitive antagonist of the<br/>glycine site on NMDA receptors"<br/>retrieved from STN<br/>Database accession no. 115:42464<br/>XP002223889<br/>RNs 35973-31-0, 36308-79-9, 134785-79-8 et<br/>abrégé<br/>&amp; NEUROSCIENCE LETTERS (1990), 120(1),<br/>17-20 ,</p>   | 1-5,8,<br>10-13       |
| X          | <p>-----<br/>DATABASE CA 'Online!<br/>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>OHIO, US;<br/>MOBERG, CHRISTINA ET AL: "Preparation and<br/>properties of chelating ion exchangers<br/>with quinaldic acids as complexing groups.<br/>Influence of the structure of the<br/>coordinating ligands on the complexing<br/>properties"<br/>retrieved from STN<br/>Database accession no. 113:41839<br/>XP002223891<br/>RN 128233-30-7<br/>&amp; REACTIVE POLYMERS (1990), 12(1), 31-43 ,</p> <p>-----<br/>-/--</p> | 13                    |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internatic plication No  
 PCT/FR 02/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>SAGI, MATAICHI ET AL: "Studies on<br>as-triazine derivatives. XIV. Synthesis<br>and reverse electron-demand Diels-Alder<br>reaction of ethyl 5,8-dichloro-1,2,4-<br>benzotriazine-3-carboxylate"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 113:6290<br>XP002223892<br>RN 127525-85-3<br>& HETEROCYCLES (1989), 29(12), 2253-6 , | 13                    |
| X          | -----<br>DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>ITOH, SHINOBU ET AL: "Syntheses of<br>pyrroloquinoline quinone derivatives:<br>model compounds of a novel coenzyme PQQ<br>(methoxatin)"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 109:128853<br>XP002223893<br>RN 116451-35-5<br>& SYNTHESIS (1987), (12), 1067-71 ,   | 13                    |
| X          | -----<br>DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>OKAMOTO, YASUSHI ET AL: "A supported<br>epoxidation catalyst for nucleophilic<br>olefins"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 109:128726<br>XP002223894<br>RN 116218-16-7<br>& TETRAHEDRON LETTERS (1988), 29(9), 971-4<br>,   | 13                    |
| X          | -----<br>DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>WATKINS, BRUCE E. ET AL: "The synthesis of<br>haptenic derivatives of<br>aminoimidazoazaarene cooked-food mutagens"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 108:150139<br>XP002223895<br>RN 113638-92-9<br>& HETEROCYCLES (1987), 26(8), 2069-72 ,   | 13                    |
|            | -----<br>-/-  |                       |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Publication No  
 PCT/Fr 02/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>HOEGBERG, A. G. SVERKER ET AL: "Selective<br>reagents for solvent extraction of<br>metals-I. Quinaldic acids"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 103:115019<br>XP002223896<br>RNs 97946-61-7, 97946-57-1<br>& POLYHEDRON (1985), 4(6), 971-7 ,   | 13                    |
| X          | ---<br>DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>WRIGHT, R. GORDON M.: "A simple one-pot<br>conversion of alkyl<br>4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2- carboxylates<br>to 4-aminoquinoline-2-carboxylates using<br>reactive isocyanates"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 103:104824<br>XP002223897<br>RNs 97909-56-3, 97909-70-1<br>abstract<br>& SYNTHESIS (1984), (12), 1058-61 , | 13                    |
| X          | ---<br>DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>KENDE, ANDREW S. ET AL: "The regiospecific<br>total synthesis of lavendamycin methyl<br>ester"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 100:209482<br>XP002223898<br>RNs 90181-00-3, 90181-01-4<br>& TETRAHEDRON LETTERS (1984), 25(9), 923-6<br>,<br>---<br>-/--   | 13                    |



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/Fr 02/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X          | <p>DATABASE CA 'Online!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> NEUENHAUS, W. ET AL: "Bacterial<br/> components. Part IX. 8-Hydroxy-4-<br/> methoxymonothioquinaldic acid - a further<br/> thioacid from Pseudomonas"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 94:135641<br/> XP002223899<br/> RN 76995-85-2<br/> &amp; ZEITSCHRIFT FUER NATURFORSCHUNG, TEIL B:<br/> ANORGANISCHE CHEMIE, ORGANISCHE CHEMIE<br/> (1980), 35B(12), 1569-71 ,</p> | 13                    |
| X          | <p>---<br/> DATABASE CA 'Online!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> ISSA, R. M. ET AL: "Spectrophotometric<br/> studies of some hydroxy quinoline<br/> derivatives"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 93:203818<br/> XP002223900<br/> RN 75371-93-6<br/> &amp; EGYPTIAN JOURNAL OF CHEMISTRY (1980),<br/> VOLUME DATE 1977, 20(5), 441-51 ,</p>  | 13                    |
| X          | <p>---<br/> DATABASE CA 'Online!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> KRASAVIN, I. A. ET AL: "Syntheses in<br/> quinolines. III. Derivatives of 8-<br/> hydroxyquinaldinealdehyde"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 88:190566<br/> XP002223901<br/> RNs 66556-22-7, 66556-23-8<br/> &amp; KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN. (1978), (2),<br/> 235-9 ,</p>  | 13                    |
| X          | <p>---<br/> DATABASE CA 'Online!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> HUMBEL, R. ET AL: "Thin-layer<br/> chromatography of kynurenine metabolites"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 79:102184<br/> XP002223902<br/> RN 5934-38-3<br/> &amp; J. CHROMATOGR. (1973), 79, 347-8 ,</p> <p>---<br/> -/--</p>   | 13                    |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/Fr 02/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X          | DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>NAGARAJAN, K. ET AL: "Formation of<br>phenanthridine derivatives from the<br>adducts of 2-aminobiphenyl with acetylene<br>dicarboxylic esters"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 79:31825<br>XP002223903<br>RN 42509-23-9<br>& INDIAN J. CHEM. (1973), 11(2), 112-14 ,<br>---    | 13                    |
| X          | DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>MURAMATSU, ICHIRO ET AL: "Quinoline<br>derivatives as degradation products from<br>antibiotic thiopeptin B"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 77:152552<br>XP002223904<br>RN 39241-65-1<br>& J. ANTIBIOT. (1972), 25(9), 537-8 ,<br>cited in the application<br>---              | 13                    |
| X          | DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>MARKOVAC, A. ET AL: "Antimalarials. 1.<br>2-Quinolinemethanols"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 77:43063<br>XP002223905<br>cited in the application<br>RNs 38501-04-1, 38501-07-4<br>& J. MED. CHEM. (1972), 15(5), 490-3 ,<br>---   | 12,13                 |
| X          | DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>BOJARSKA-DAHLIG, HALINA ET AL:<br>"Erythromycin derivatives. III.<br>Erythromycin A esters of<br>quinolinemonocarboxylic acids"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 75:118528<br>XP002223906<br>RNs 34171-49-8, 34171-50-1<br>& ROCZ. CHEM. (1971), 45(6), 1081-4 ,<br>---<br>-/-- | 13                    |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/FR 02/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>KISHINCHANDANI, S. L. ET AL:<br>"8-Hydroxyquinoline derivatives. I.<br>Synthesis through acrylic and oxaloacid<br>esters"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 73:45306<br>XP002223907<br>RNs 27333-45-5, 27333-46-6<br>& INDIAN J. PHARM. (1970), 32(2), 29-30 ,<br><br>---   | 13                    |
| X          | DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>COMOY, ETIENNE: "Tryptophan metabolites<br>and carcinogenesis"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 72:119388<br>XP002223908<br>RN 27215-64-1<br>& PROD. PROBL. PHARM. (1969), 24(11),<br>645-51 ,<br><br>---  | 13                    |
| X          | DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>REIO, L.: "Third supplement for the paper<br>chromatographic separation and<br>identification of phenol derivatives and<br>related compounds of biochemical interest<br>using a "reference system"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 72:96442<br>XP002223909<br>RN 28027-15-8<br>& J. CHROMATOGR. (1970), 47(1), 60-85 ,<br><br>--- | 13                    |
| X          | DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>TONG, Y. C.: "Chlorination of quinoline"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 72:90228<br>XP002223910<br>RNs 25771-80-6, 25771-81-7<br>& J. HETEROCYCL. CHEM. (1970), 7(1), 171-5<br>,<br><br>---<br><br>-/--  | 13                    |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internati  
 PCT/FR 02/02594

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |                       |
|--|---|-----------------------|
| Category °   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
| X  | DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>EBATA, MITSUO ET AL: "Siomycin. II.<br>Composition and degradation products of<br>siomycin A"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 72:55868<br>XP002223911<br>RNs 25515-95-1, 25515-96-2<br>& J. ANTIBIOT. (1969), 22(9), 423-33 ,   | 13                    |
| X  | ---<br>DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>BODANSZKY, MIKLOS ET AL: "Lactone bond in<br>thiostrepton. Thiostreptonic acid, a<br>degradation product of the antibiotic"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 71:70529<br>XP002223913<br>RNs 23428-95-7, 23460-72-2<br>& J. AMER. CHEM. SOC. (1969), 91(17),<br>4934-6 ,               | 13                    |
| X  | ---<br>DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>SCHAEFER, WERNER ET AL: "Mass spectra of<br>heterocyclic carboxylic acid amides. I.<br>Pyridine- and quinolinecarboxylic acid<br>anilides"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 70:67414<br>XP002223914<br>RNs 22765-62-4, 22765-65-7<br>& TETRAHEDRON (1969), 25(2), 315-27 ,            | 13                    |
| X  | ---<br>DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>BURTON, D. E. ET AL:<br>"Halo-o-phenylenediamines and derived<br>heterocycles. I. Reductive fission of<br>benzotriazoles to o-phenylenediamines"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 69:2607<br>XP002223915<br>RN 18225-87-1<br>& J. CHEM. SOC. C (1968), (10), 1268-73 ,<br>---<br>-/-- | 13                    |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Internati  
 pplication No  
 PCT/FR 02/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>BORDIN, FRANCO ET AL: "5-Nitroxanthurenic<br>acid and other nitroquinoline derivatives"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 68:104947<br>XP002223916<br>RNs 18004-91-6, 18004-92-7, 18004-95-0<br>& ANN. CHIM. (ROME) (1967), 57(4), 347-57<br>,  | 13                    |
| X          | ---<br>DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>WALD, DAVID K. ET AL:<br>"Trichloroacetoacetates. I. Synthesis and<br>reactions of ethyl<br>and .beta., .beta., .beta., -trifluoroethyl<br>trichloroacetoacetates"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 65:99248<br>XP002192868<br>RN 10174-71-7<br>& J. ORG. CHEM. (1966), 31(10), 3369-74 , | 13                    |
| X          | ---<br>DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>OAKES, V. ET AL: "Polyazanaphthalenes.<br>VII. Some derivatives of quinazoline and<br>1,3,5-triazanaphthalene"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 58:3286<br>XP002223917<br>RNs 91367-92-9, 91769-37-8<br>& J. CHEM. SOC. (1962) 4678-85,   | 13                    |
| X          | ---<br>DATABASE CA 'Online!<br>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br>OHIO, US;<br>VAIDYA, MADHUKAR G. ET AL: "Derivatives of<br>8-hydroxy-2-quinolineacrylic acid. II"<br>retrieved from STN<br>Database accession no. 57:32693<br>XP002223918<br>RN 91058-72-9<br>& J. MED. PHARM. CHEM. (1962), 5, 389-97,<br>---<br>-/--  | 13                    |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

|        |             |
|--------|-------------|
| nation | lication No |
| PCT/FK | U2/02594    |

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | <p>DATABASE CA 'Online!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           KRASAVIN, I. A. ET AL:<br/>           "8-Hydroxyquinaldonitrile and<br/>           8-hydroxyquinaldamide-the nitrile and<br/>           amide of 8-hydroxyquinoline-2-carboxylic<br/>           acid)"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 65:38428<br/>           XP002223919<br/>           RN 6759-79-1<br/>           &amp; METODY POLUCHENIYA KHIM. REAKTIVOV I<br/>           PREPARATOV (1965), NO. 13, 94-8,</p> | 13                    |
| X          | <p>DATABASE CA 'Online!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           KRASAVIN, I. A. ET AL: "Synthesis of<br/>           5,7-dimethyl-8-hydroxy-2-quinolinecarboxal<br/>           dehyde"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 65:29381<br/>           XP002223920<br/>           RN 6563-24-2<br/>           &amp; METODY POLUCHENIYA KHIM. REAKTIVOV I<br/>           PREPARATOV (1965), NO. 13, 34-7,</p>  | 13                    |
| X          | <p>DATABASE CA 'Online!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           BROWN, KEITH S., JR.: "New L-.alpha.-amino<br/>           acid from Lepidoptera"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 63:88777<br/>           XP002223921<br/>           RN 4008-46-2<br/>           &amp; J. AM. CHEM. SOC. (1965), 87(18), 4202-3<br/>           ,</p>  | 13                    |
| X          | <p>DATABASE CA 'Online!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           CASNATI, GIUSEPPE ET AL: "Aspergillus<br/>           glaucus group XVII. Echinuline. 11"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 58:20959<br/>           XP002223922<br/>           RN 96074-80-5<br/>           &amp; GAZZ. CHIM. ITAL. (1962), 92, 105-28,</p>   | 13                    |

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

nation      Application No  
 PCT/FK UZ/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X          | <p>           DATABASE CA 'Online!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           ANTONELLO, CIPRIANO: "Quinaldinequinones<br/>           and.alpha.-amino-.beta.(5,8-dihydroxy-<br/>           2quinolyl)propionic acid"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 56:45964<br/>           XP002223923<br/>           RN 64260-14-6<br/>           &amp; GAZZ. CHIM. ITAL. (1961), 91, 926-32,         </p> | 13                    |
| X          | <p>           ---<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 57, no. 5,<br/>           3 September 1962 (1962-09-03)<br/>           Columbus, Ohio, US;<br/>           abstract no. 5892b,<br/>           DREY C.N.C ET AL.:<br/>           XP002224036<br/>           abrégé et composé (II)<br/>           &amp; JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL<br/>           SOCIETY,<br/>           vol. 83, 1961, pages 3906-3908,<br/>           DC US         </p>                                | 13                    |
| X          | <p>           ---<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 52, no. 11,<br/>           10 June 1958 (1958-06-10)<br/>           Columbus, Ohio, US;<br/>           abstract no. 9123f,<br/>           MATHES W. ET AL.:<br/>           XP002224037<br/>           abrégé; 8-MeO - et 8-Cl-dérivés<br/>           &amp; CHEMISCHE BERICHTE,<br/>           vol. 90, 1957, pages 758-761,<br/>           VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM., DE<br/>           ISSN: 0009-2940         </p>       | 13                    |
| X          | <p>           ---<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 52, no. 9,<br/>           10 May 1958 (1958-05-10)<br/>           Columbus, Ohio, US;<br/>           abstract no. 7317e,<br/>           MUNAVALLI S.N. ET AL.:<br/>           XP002224038<br/>           abrégé; 8-Br- et 8-Cl-dérivés<br/>           &amp; JOURNAL OF THE KARNATAK UNIVERSITY,<br/>           vol. 1, 1956, pages 23-28,<br/>           ---<br/>           -/--         </p>                                  | 13                    |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Publication No

PCT/Fr 02/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X          | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 51, no. 19,<br>10 October 1957 (1957-10-10)<br>Columbus, Ohio, US;<br>abstract no. 15004i,<br>HOEKENGA M.T. :<br>XP002224039<br>RN 118898-14-9<br>& AM. J. TROP. MED. HYG.,<br>vol. 4, 1955, pages 221-223,<br>----   | 13                    |
| X          | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 51, no. 12,<br>25 June 1957 (1957-06-25)<br>Columbus, Ohio, US;<br>abstract no. 8752g,<br>IRVING H. ET AL.:<br>XP002224040<br>composé (III)<br>& JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY,<br>1957, pages 285-290,<br>CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH., GB<br>ISSN: 1470-4358<br>---- | 13                    |
| X          | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 51, no. 6,<br>25 March 1957 (1957-03-25)<br>Columbus, Ohio, US;<br>abstract no. 4374d,<br>BÜCHI J. ET AL.:<br>XP002224041<br>RNs 14510-06-6, 88238-73-7<br>& HELVETICA CHIMICA ACTA,<br>vol. 39, 1956, pages 1676-1683,<br>BASEL CH<br>----                               | 13                    |
| X          | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 42, no. 16,<br>20 August 1948 (1948-08-20)<br>Columbus, Ohio, US;<br>abstract no. 5913d,<br>STECK E.A. ET AL.:<br>XP002224042<br>RNs 320-69-4, 344-77-4<br>& JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL<br>SOCIETY,<br>vol. 70, 1948, pages 1012-1015,<br>DC US<br>-----<br>-/--    | 13                    |



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/02594

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| Y          | <p>DATABASE CA 'Online!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> MANGONI, ALFONSO: "Kynurenine shunt and<br/> depression"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 81:75993<br/> XP002192876<br/> abstract<br/> &amp; ADVAN. BIOCHEM. PSYCHOPHARMACOL. (1974),<br/> 11, 293-8,</p>   | 1-47                  |
| Y          | <p>-----<br/> DATABASE CA 'Online!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> KOCHEN, W.: "Investigation of tryptophan<br/> metabolism in pyridoxine-dependent<br/> convulsions"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 74:138280<br/> XP002192877<br/> abstract<br/> &amp; Z. KLIN. CHEM. KLIN. BIOCHEM. (1971),<br/> 9(2), 155-63,</p> | 1-47                  |
| Y          | <p>-----<br/> DATABASE CA 'Online!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> HOLLISTER, LEO E. ET AL: "Antipyridoxine<br/> effect of D-penicillamine in schizophrenic<br/> men"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 66:9924<br/> XP002192878<br/> abstract<br/> &amp; AM. J. CLIN. NUTR. (1966), 19(5),<br/> 307-12,</p>             | 1-47                  |
| Y          | <p>-----<br/> FR 2 791 263 A (MALINA HALINA ZOFIA)<br/> 29 September 2000 (2000-09-29)<br/> abstract<br/> -----</p>   | 1-47                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No

PCT/FR 02/02594

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)   | Publication<br>date  |
|---|---|---------------------|--|--|
| WO 0208224                                | A | 31-01-2002          | AU 8974901 A<br>WO 0208224 A1  | 05-02-2002<br>31-01-2002   |
| WO 0013681                                | A | 16-03-2000          | AU 5640199 A<br>EP 1107760 A2<br>WO 0013681 A2   | 27-03-2000<br>20-06-2001<br>16-03-2000   |
| WO 9902528                                | A | 21-01-1999          | AU 8362498 A<br>EP 1000060 A1<br>JP 2001509509 T<br>WO 9902528 A1<br>ZA 9805998 A  | 08-02-1999<br>17-05-2000<br>24-07-2001<br>21-01-1999<br>13-01-1999   |
| WO 9728174                                | A | 07-08-1997          | AU 1444697 A<br>WO 9728174 A1<br>EP 0886639 A1<br>US 6187754 B1  | 22-08-1997<br>07-08-1997<br>30-12-1998<br>13-02-2001   |
| WO 9417042                                | A | 04-08-1994          | US 5493027 A<br>AU 6120994 A<br>WO 9417042 A1  | 20-02-1996<br>15-08-1994<br>04-08-1994   |
| WO 9211245                                | A | 09-07-1992          | AU 9049391 A<br>IE 914452 A1<br>MX 9102701 A1<br>PT 99899 A<br>WO 9211245 A1<br>ZA 9110018 A   | 22-07-1992<br>01-07-1992<br>01-06-1992<br>29-01-1993<br>09-07-1992<br>21-06-1993   |
| EP 0838453                                | A | 29-04-1998          | JP 9071566 A<br>AU 6242296 A<br>EP 0838453 A1<br>US 6329402 B1<br>US 2002032202 A1<br>US 2002103234 A1<br>US 5977108 A<br>WO 9702244 A1  | 18-03-1997<br>05-02-1997<br>29-04-1998<br>11-12-2001<br>14-03-2002<br>01-08-2002<br>02-11-1999<br>23-01-1997   |
| EP 0685478                                | A | 06-12-1995          | AT 207486 T<br>AU 674569 B2<br>AU 6044794 A<br>DE 69428783 D1<br>DE 69428783 T2<br>EP 0685478 A1<br>JP 2936719 B2<br>KR 228643 B1<br>US 5591752 A<br>BR 1100774 A3<br>CA 2156177 A1<br>CN 1117730 A , B<br>WO 9419345 A1 | 15-11-2001<br>02-01-1997<br>14-09-1994<br>29-11-2001<br>18-07-2002<br>06-12-1995<br>23-08-1999<br>01-11-1999<br>07-01-1997<br>06-06-2000<br>01-09-1994<br>28-02-1996<br>01-09-1994 |
| EP 0652009                                | A | 10-05-1995          | AU 6897094 A<br>CA 2129689 A1<br>CN 1120040 A<br>CZ 9401841 A3<br>EP 0652009 A1<br>JP 7165606 A  | 16-02-1995<br>10-02-1995<br>10-04-1996<br>15-03-1995<br>10-05-1995<br>27-06-1995   |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/02594

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0652009                                | A |                     | NO 942883 A                | 10-02-1995          |
|   |   |                     | NZ 264143 A                | 26-11-1996          |
|   |   |                     | ZA 9405719 A               | 01-02-1996          |
| EP 0387821                                | A | 19-09-1990          | AT 110365 T                | 15-09-1994          |
|   |   |                     | CA 2011086 A1              | 17-09-1990          |
|   |   |                     | DE 59006868 D1             | 29-09-1994          |
|   |   |                     | DK 387821 T3               | 19-09-1994          |
|   |   |                     | EP 0387821 A2              | 19-09-1990          |
|   |   |                     | JP 2279672 A               | 15-11-1990          |
|   |   |                     | US 5102892 A               | 07-04-1992          |
| EP 0173516                                | A | 05-03-1986          | JP 1741466 C               | 15-03-1993          |
|   |   |                     | JP 4030955 B               | 25-05-1992          |
|   |   |                     | JP 61050977 A              | 13-03-1986          |
|   |   |                     | JP 1757194 C               | 23-04-1993          |
|   |   |                     | JP 4025955 B               | 06-05-1992          |
|   |   |                     | JP 61143371 A              | 01-07-1986          |
|   |   |                     | JP 1619196 C               | 30-09-1991          |
|   |   |                     | JP 2047989 B               | 23-10-1990          |
|   |   |                     | JP 61126061 A              | 13-06-1986          |
|   |   |                     | AT 97897 T                 | 15-12-1993          |
|   |   |                     | AT 123019 T                | 15-06-1995          |
|   |   |                     | AU 579398 B2               | 24-11-1988          |
|   |   |                     | AU 4646285 A               | 27-03-1986          |
|   |   |                     | CA 1261835 A1              | 26-09-1989          |
|   |   |                     | DE 3587671 D1              | 13-01-1994          |
|   |   |                     | DE 3587671 T2              | 21-04-1994          |
|   |   |                     | DE 3588025 D1              | 29-06-1995          |
|   |   |                     | DE 3588025 T2              | 19-10-1995          |
|   |   |                     | DK 375385 A                | 21-02-1986          |
|   |   |                     | EP 0173516 A2              | 05-03-1986          |
|   |   |                     | EP 0463638 A1              | 02-01-1992          |
|   |   |                     | ES 8609217 A1              | 16-12-1986          |
|   |   |                     | ES 8800211 A1              | 01-01-1988          |
|   |   |                     | ES 8704476 A1              | 16-06-1987          |
|   |   |                     | ES 8704455 A1              | 16-06-1987          |
|   |   |                     | FI 853178 A ,B,            | 21-02-1986          |
|   |   |                     | GR 852014 A1               | 23-12-1985          |
|   |   |                     | HU 38630 A2                | 30-06-1986          |
|   |   |                     | IE 64552 B1                | 23-08-1995          |
|   |   |                     | IE 74959 B1                | 13-08-1997          |
|   |   |                     | KR 9206237 B1              | 01-08-1992          |
|   |   |                     | NO 853261 A ,B,            | 21-02-1986          |
|   |   |                     | PT 80986 A ,B              | 01-09-1985          |
|   |   |                     | SI 8511321 A8              | 30-04-1996          |
|   |   |                     | SI 8711447 A8              | 31-08-1996          |
|   |   |                     | US 4847275 A               | 11-07-1989          |
|   |   |                     | US 5459134 A               | 17-10-1995          |
|   |   |                     | US 4939141 A               | 03-07-1990          |
|   |   |                     | US 4780469 A               | 25-10-1988          |
|   |   |                     | US 5446058 A               | 29-08-1995          |
|   |   |                     | YU 132185 A1               | 29-02-1988          |
|   |   |                     | YU 144687 A1               | 29-02-1988          |
|   |   |                     | YU 144787 A1               | 29-02-1988          |
|   |   |                     | YU 144887 A1               | 29-02-1988          |
|   |   |                     | ZA 8506009 A               | 30-04-1986          |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 02/02594

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0085182                                | A | 10-08-1983          | DE 3202736 A1              | 04-08-1983          |
|   |   |                     | DE 3270816 D1              | 28-05-1986          |
|   |   |                     | EP 0085182 A2              | 10-08-1983          |
| FR 2311545                                | A | 17-12-1976          | GB 1487535 A               | 05-10-1977          |
|   |   |                     | DE 2621827 A1              | 02-12-1976          |
|   |   |                     | FR 2311545 A1              | 17-12-1976          |
|   |   |                     | JP 51143698 A              | 10-12-1976          |
| FR 2247241                                | A | 09-05-1975          | GB 1383088 A               | 05-02-1975          |
|   |   |                     | AT 328449 B                | 25-03-1976          |
|   |   |                     | AT 570873 A                | 15-06-1975          |
|   |   |                     | AU 473752 B                | 01-07-1976          |
|   |   |                     | AU 5709973 A               | 19-12-1974          |
|   |   |                     | BE 801246 A1               | 21-12-1973          |
|   |   |                     | CA 1012146 A1              | 14-06-1977          |
|   |   |                     | CH 592081 A5               | 14-10-1977          |
|   |   |                     | CS 193474 B2               | 31-10-1979          |
|   |   |                     | DE 2332731 A1              | 07-03-1974          |
|   |   |                     | ES 416495 A1               | 01-06-1976          |
|   |   |                     | FR 2247241 A1              | 09-05-1975          |
|   |   |                     | HU 168474 B                | 28-05-1976          |
|   |   |                     | IE 37795 B1                | 12-10-1977          |
|   |   |                     | IL 42513 A                 | 31-12-1976          |
|   |   |                     | JP 49062486 A              | 17-06-1974          |
|   |   |                     | LU 67918 A1                | 05-09-1973          |
|   |   |                     | NL 7309226 A               | 07-01-1974          |
|   |   |                     | NO 137899 B                | 06-02-1978          |
|   |   |                     | PH 9997 A                  | 13-07-1976          |
|   |   |                     | SE 405477 B                | 11-12-1978          |
|   |   |                     | US 3932416 A               | 13-01-1976          |
|   |   |                     | US 4034075 A               | 05-07-1977          |
|   |   |                     | ZA 7304041 A               | 29-05-1974          |
| FR 2194702                                | A | 01-03-1974          | GB 1430368 A               | 31-03-1976          |
|   |   |                     | AU 5867773 A               | 30-01-1975          |
|   |   |                     | BE 802997 A1               | 30-01-1974          |
|   |   |                     | CA 1014561 A1              | 26-07-1977          |
|   |   |                     | DE 2339240 A1              | 14-02-1974          |
|   |   |                     | FR 2194702 A1              | 01-03-1974          |
|   |   |                     | IE 37937 B1                | 23-11-1977          |
|   |   |                     | JP 1077566 C               | 25-12-1981          |
|   |   |                     | JP 49131904 A              | 18-12-1974          |
|   |   |                     | JP 56021055 B              | 16-05-1981          |
|   |   |                     | NL 7310760 A               | 06-02-1974          |
|   |   |                     | SU 629857 A3               | 25-10-1978          |
|   |   |                     | US 3941793 A               | 02-03-1976          |
|   |   |                     | ZA 7305009 A               | 26-06-1974          |
|   |   |                     | ZM 12173 A1                | 21-03-1974          |
| FR 2100798                                | A | 24-03-1972          | DE 2130408 A1              | 23-12-1971          |
|   |   |                     | FR 2100798 A5              | 24-03-1972          |
|   |   |                     | GB 1334705 A               | 24-10-1973          |
| JP 2000128866                             | A | 09-05-2000          | NONE                       |                     |
| JP 11335354                               | A | 07-12-1999          | NONE                       |                     |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No

PCT/FR 02/02594

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)                      | Publication<br>date                    |
|---|---|---------------------|---|--|
| JP 3068947                                | A | 25-03-1991          | NONE  |  |
| JP 62010138                               | A | 19-01-1987          | JP 1661542 C<br>JP 3026700 B                    | 19-05-1992<br>11-04-1991               |
| JP 50089378                               | A | 17-07-1975          | NONE  |  |
| US 3682927                                | A | 08-08-1972          | NONE  |  |
| FR 2791263                                | A | 29-09-2000          | FR 2791263 A1<br>EP 1165600 A1<br>WO 0058344 A1 | 29-09-2000<br>02-01-2002<br>05-10-2000 |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dém. internationale No  
PCT/FR 02/02594

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D215/48 C07D401/04 C07D241/44 A61K31/50 C07D405/04  
C07D401/06 C07D401/12 //(C07D401/04,215:00,213:00),  
(C07D401/04,257:00,215:00),(C07D405/04,307:00,215:00),

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, BIOSIS, PAJ, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie ° | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| X,P         | WO 02 08224 A (DAVIES DAVID THOMAS ;MARKWELL ROGER EDWARD (GB); JONES GRAHAM ELGI) 31 janvier 2002 (2002-01-31)<br>intermédiaires des exemples<br>95,180,409,411,613,621<br>--- | 13                            |
| X           | WO 00 13681 A (LERPINIERE JOANNE ;WARD SIMON EDWARD (GB); GAUR SUNEEL (GB); ADAMS) 16 mars 2000 (2000-03-16)<br>le document en entier; chevauchement<br>---                     | 1-12                          |
| X           | WO 99 02528 A (ASTRA PHARMA PROD ;BONNERT ROGER (GB); FURBER MARK (GB); WITHNALL) 21 janvier 1999 (1999-01-21)<br>exemples 11(a),14(a),23(a)<br>---<br>-/--                     | 13                            |

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 décembre 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30/12/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande nationale No  
PCT/FR 02/02594

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 (C07D401/06,215:00,213:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

| Catégorie ° | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents                                | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| X           | WO 97 28174 A (CIBA GEIGY AG ; OEHRLEIN REINHOLD (DE)) 7 août 1997 (1997-08-07)<br>intermédiaires B1.14, B1.16<br>---         | 13                            |
| X           | WO 94 17042 A (UNIV TEXAS)<br>4 août 1994 (1994-08-04)<br>cité dans la demande<br>le document en entier; chevauchement<br>--- | 1, 12, 13                     |
| X           | WO 92 11245 A (WARNER LAMBERT CO)<br>9 juillet 1992 (1992-07-09)<br>le document en entier; chevauchement<br>---               | 1, 12, 13                     |
| X           | EP 0 838 453 A (EISAI CO LTD)<br>29 avril 1998 (1998-04-29)<br>referential examples 4-5, 24-27, 35, 37<br>---<br>-/-          | 13                            |

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 décembre 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande nationale No  
PCT/FR 02/02594

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| X         | EP 0 685 478 A (UBE INDUSTRIES)<br>6 décembre 1995 (1995-12-06)<br>page 39; intermédiaires pour le composé<br>No. 234<br>---   | 13                            |
| X         | EP 0 652 009 A (LILLY CO ELI ;ATHENA<br>NEUROSCIENCES INC (US))<br>10 mai 1995 (1995-05-10)<br>pages 15,21,23; intermédiaire WOH pour les<br>composés 191,192<br>--- | 13                            |
| X         | EP 0 387 821 A (BASF AG)<br>19 septembre 1990 (1990-09-19)<br>composés (I),(III),(V),(VI) des exemples<br>14,18j-m,22a,22f<br>---                                    | 12,13                         |
| X         | EP 0 173 516 A (ONO PHARMACEUTICAL CO)<br>5 mars 1986 (1986-03-05)<br>intermédiaire amine (IIIi) pour l'exemple<br>5(8), page 160<br>---                             | 13                            |
| X         | EP 0 085 182 A (BASF AG)<br>10 août 1983 (1983-08-10)<br>exemples 7,12<br>---  | 13                            |
| X         | FR 2 311 545 A (ICI LTD)<br>17 décembre 1976 (1976-12-17)<br>intermédiaires des exemples 3,5,9,11<br>---   | 13                            |
| X         | FR 2 247 241 A (ALLEN & HANBURYS LTD)<br>9 mai 1975 (1975-05-09)<br>intermédiaires (II),(III),(IV) de<br>l'exemple 17<br>---   | 13                            |
| X         | FR 2 194 702 A (ICI LTD)<br>1 mars 1974 (1974-03-01)<br>exemple 17<br>---  | 13                            |
| X         | FR 2 100 798 A (ICI LTD)<br>24 mars 1972 (1972-03-24)<br>exemples 3,5-7,11,12,17<br>& DE 21 30 408 A<br>23 décembre 1971 (1971-12-23)<br>cité dans la demande<br>--- | 12,13                         |
|           | -/--   |                               |



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FK U2/02594

**C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| X         | <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           AKAMA, TSUTOMU ET AL: "Preparation of<br/>           2-acylquinolines as immunosuppressants and<br/>           bactericides"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 132:308253<br/>           XP002223869<br/>           RNs 265650-72-4, 265650-80-4<br/>           &amp; JP 2000 128866 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,<br/>           LTD., JAPAN) 9 mai 2000 (2000-05-09)</p>   | 13                            |
| X         | <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           NIWA, HITOMI ET AL: "Preparation of<br/>           5,8-quinolinediones and their analogs, and<br/>           antitumor agents and farnesyltransferase<br/>           inhibitors containing them"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 132:22880<br/>           XP002223870<br/>           abrégé; RN 251653-43-7<br/>           &amp; JP 11 335354 A (KYOWA HAKKO KOGYO CO.,<br/>           LTD., JAPAN) 7 décembre 1999 (1999-12-07)</p> | 12,13                         |
| X         | <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           KAGAMI, KENJI ET AL: "Silver halide<br/>           photographic material"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 116:31232<br/>           XP002223871<br/>           RN 138085-04-8<br/>           &amp; JP 03 068947 A (ORIENTAL PHOTO<br/>           INDUSTRIAL CO., LTD., JAPAN; CANON K. K.)<br/>           25 mars 1991 (1991-03-25)</p>   | 13                            |
| X         | <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           KATO, SHOZO: "Poly(silsesquioxanes) as<br/>           anticancer agents"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 107:46307<br/>           XP002223872<br/>           RN 109060-56-2<br/>           &amp; JP 62 010138 A (TOKUYAMA SODA CO., LTD.,<br/>           JAPAN) 19 janvier 1987 (1987-01-19)</p>   | 13                            |

-/--

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D — de Internationale No  
Fci/FR 02/02594

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |   |                               |
|---|---|-------------------------------|
| Catégorie                                       | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
| X   | <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           MORISAWA, YASUHIRO ET AL: "Quinoline<br/>           derivatives"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 84:4825<br/>           XP002223873<br/>           RNs 57521-00-3, 575-02-5, 57521-06-9,<br/>           57521-13-8<br/>           &amp; JP 50 089378 A (SANKYO CO., LTD., JAPAN)<br/>           17 juillet 1975 (1975-07-17)</p>   | 13                            |
| X   | <p>US 3 682 927 A (CARISSIMI MASSIMO ET AL)<br/>           8 août 1972 (1972-08-08)<br/>           cité dans la demande<br/>           abrégé; exemples</p>   | 12,13                         |
| X   | <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           KIKUCHI, K. ET AL: "Syntheses and<br/>           evaluation of quinoline derivatives as<br/>           novel retinoic acid receptor.alpha.<br/>           antagonists"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 135:137379<br/>           XP002223874<br/>           abrégé; RNs 351419-72-2, 351419-73-3<br/>           &amp; BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS<br/>           (2001), 11(9), 1215-1218 ,</p> | 13                            |
| X   | <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           ALBRECHT, MARKUS ET AL: "Solid-state<br/>           structures of amide-substituted<br/>           8-hydroxyquinoline derivatives"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 132:236975<br/>           XP002223875<br/>           RN 261928-51-2<br/>           &amp; TETRAHEDRON (2000), 56(4), 591-594 ,</p>   | 13                            |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Organisation Internationale No

PCT/FR 02/02594

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| X         | <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> MORONI, F. ET AL: "Kynurenates and<br/> thiokynurenates antagonize the strychnine-<br/> insensitive glycine receptor: Studies in<br/> the peripheral and the central nervous<br/> system"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 119:86407 CA<br/> XP002192870<br/> RN 35973-31-0 et abrégé<br/> &amp; FIDIA RES. FOUND. SYMP. SER. (1991),<br/> 6(TRANSMITTER AMINO ACID RECEPTORS:<br/> STRUCTURES, TRANSDUCTION AND MODELS FOR<br/> DRUG DEVELOPMENT), 517-25,<br/> 1991,</p> | 1-3,5,6,<br>12,13             |
| X         | <p>-----</p> <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> HEYLIGER, SIMONE O. ET AL: "The analgesic<br/> effects of tryptophan and its metabolites<br/> in the rat"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 130:119452<br/> XP002192871<br/> abrégé et RN 59-00-7<br/> &amp; PHARMACOL. RES. (1998), 38(4), 243-250,</p>   | 1,3,5,7,<br>9,10,12           |
| X         | <p>-----</p> <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> SANNA, PAOLO ET AL: "Synthesis of<br/> substituted 2-(ethoxycarbonyl)- and<br/> 2-carboxyquinoxalin-3-ones for evaluation<br/> of antimicrobial and anticancer activity"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 130:95533<br/> XP002223876<br/> RN 219485-14-0 et abrégé<br/> &amp; FARMACO (1998), 53(7), 455-461 ,</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>   | 12,13                         |

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |   |                               |
|---|---|-------------------------------|
| Catégorie                                       | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
| X   | <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           HONG, FENG ET AL: "Design, synthesis and<br/>           pharmacological test of a quinoline based,<br/>           nonpeptidic analog of neurotensin(8-13)"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 127:205826<br/>           XP002223877<br/>           RNs 194673-17-1, 194673-24-0<br/>           &amp; JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN<br/>           TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC<br/>           CHEMISTRY (1997), (14), 2083-2088 ,</p>  | 13                            |
| X   | <p>---<br/>           DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           MIKHAILOV, I. B. ET AL: "Xanthurenic acid<br/>           inhibits the activity of an experimental<br/>           epileptogenic focus in rat hippocampus"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 127:171437<br/>           XP002192873<br/>           abrégé et RN 59-00-7<br/>           abrégé<br/>           &amp; EKSP. KLIN. FARMAKOL. (1997), 60(2),<br/>           7-9,</p>  | 1,3,5,7,<br>9,12              |
| X   | <p>---<br/>           DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           SARKIS, GEORGE Y. ET AL: "Synthesis and<br/>           antileishmanial activity of some new<br/>           substituted 2-quinoline carboxaldehyde<br/>           thiosemicarbazones and their transition<br/>           metal complexes"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 126:144095<br/>           XP002223878<br/>           abrégé et RNs 186670-48-4, 186670-50-8,<br/>           186670-56-4, 186670-57-5<br/>           &amp; DIRASAT: NATURAL AND ENGINEERING<br/>           SCIENCES (1996), 23(3), 306-317 ,</p> <p>---<br/>           -/--</p> | 13                            |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De e Internationale No  
PCT/FR 02/02594

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |   |                               |
|---|---|-------------------------------|
| Catégorie                                       | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
| X   | <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           ACHREMOWICZ, LUCJAN: "A new approach to<br/>           the oxidation of methylquinolines with<br/>           selenium dioxide"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 124:343080<br/>           XP002223879<br/>           RN 176851-84-6<br/>           &amp; SYNTHETIC COMMUNICATIONS (1996), 26(9),<br/>           1681-4 ,</p>  | 13                            |
| X   | <p style="text-align: center;">---</p> <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           CARIS, CATHERINE ET AL: "Synthesis and NMR<br/>           study of two lipophilic iron(III)<br/>           sequestering agents based on<br/>           8-hydroxyquinoline;H-bonding and<br/>           conformational changes"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 124:343079<br/>           XP002223880<br/>           RN 176696-00-7<br/>           &amp; TETRAHEDRON (1996), 52(13), 4659-72 ,</p>       | 13                            |
| X   | <p style="text-align: center;">---</p> <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           OKABE, NOBUO ET AL: "Xanthurenic acid<br/>           monohydrate"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 124:303137<br/>           XP002223881<br/>           RN 175921-75-2<br/>           &amp; ACTA CRYSTALLOGRAPHICA, SECTION C:<br/>           CRYSTAL STRUCTURE COMMUNICATIONS (1996),<br/>           C52(3), 663-5 ,</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p> | 13                            |

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie ° | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
| X           | <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> MOLINA, PEDRO ET AL: "A straightforward<br/> and practical formal synthesis of<br/> lavendamycin ethyl ester"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 121:57180<br/> XP002223882<br/> RN 156326-51-1<br/> &amp; TETRAHEDRON LETTERS (1994), 35(9),<br/> 1453-6 ,</p>  | 13                            |
| X           | <p>-----</p> <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> SUGIMOTO, MASAKATSU ET AL: "Complexation<br/> of acyclic ligands having two terminal<br/> quinoline units with alkali metal cations"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 121:9130<br/> XP002223883<br/> RN 155527-46-1<br/> &amp; SUPRAMOLECULAR CHEMISTRY (1993), 2(2-3),<br/> 145-51 ,</p> | 13                            |
| X           | <p>-----</p> <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> NICHOLS, ALFRED C. ET AL: "Anticonvulsant<br/> activity of antagonists for the<br/> NMDA-associated glycine binding site"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 120:208350<br/> XP002192875<br/> abrégé et RN 153952-05-7<br/> &amp; MOL. CHEM. NEUROPATHOL. (1993), 19(3),<br/> 269-82,</p>   | 1-3,5,6,<br>10-13             |
| X           | <p>---</p> <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> BOGER, DALE L. ET AL: "Total synthesis of<br/> streptonigrone"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 120:106610<br/> XP002223884<br/> RN 152455-74-8<br/> &amp; JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY<br/> (1993), 115(23), 10733-41 ,</p> <p>---</p> <p>-/--</p>                             | 13                            |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De --- e Internationale No  
PCT/FR 02/02594

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |   |                               |
|---|---|-------------------------------|
| Catégorie                                       | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
| X   | <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           BENINCORI, TIZIANA ET AL: "Studies on<br/>           Wallach's imidazole synthesis"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 119:72031<br/>           XP002223885<br/>           RNs 148149-34-2, 148914-32-3<br/>           &amp; JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN<br/>           TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC<br/>           CHEMISTRY (1972-1999) (1993), (6), 675-9 ,</p>   | 13                            |
| X   | <p>-----<br/>           DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           MOBERG, CHRISTINA ET AL: "Ligand-exchange<br/>           chromatography of alkenes on stationary<br/>           phases containing palladium(II) complexes.<br/>           Enantiomeric separation of<br/>           trans-1,2-divinylcyclohexane"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 117:47954<br/>           XP002223886<br/>           RN 139029-74-6<br/>           &amp; JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY (1991),<br/>           585(2), 309-14 ,</p>       | 13                            |
| X   | <p>-----<br/>           DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           LEACH, COLIN A. ET AL: "Reversible<br/>           inhibitors of the gastric (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>)-ATPase.<br/>           2. 1-Arylpyrrolo[3,2-c]quinolines: effect<br/>           of the 4-substituent"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 116:255506<br/>           XP002223887<br/>           RN 140633-25-6<br/>           &amp; JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1992),<br/>           35(10), 1845-52 ,</p> <p>-----<br/>           -/--</p> | 13                            |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De e Internationale No  
PCT/FR 02/02594

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |   |                               |
|---|---|-------------------------------|
| Catégorie *                                     | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
| X   | <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           WAKITA, RYUHEI ET AL: "Selective transport<br/>           of lithium ions by an acyclic carboxylic<br/>           ionophore with a quinaldate moiety through<br/>           a bulk liquid membrane"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 115:58269<br/>           XP002223888<br/>           RN 134886-75-2<br/>           &amp; JOURNAL OF MEMBRANE SCIENCE (1991),<br/>           57(2-3), 297-306 ,</p>  | 13                            |
| X   | <p>-----<br/>           DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           MCNAMARA, DENNIS ET AL:<br/>           "5,7-Dichlorokynurenic acid, a potent and<br/>           selective competitive antagonist of the<br/>           glycine site on NMDA receptors"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 115:42464<br/>           XP002223889<br/>           RNs 35973-31-0, 36308-79-9, 134785-79-8 et<br/>           abrégé<br/>           &amp; NEUROSCIENCE LETTERS (1990), 120(1),<br/>           17-20 ,</p>  | 1-5,8,<br>10-13               |
| X   | <p>-----<br/>           DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           MOBERG, CHRISTINA ET AL: "Preparation and<br/>           properties of chelating ion exchangers<br/>           with quinaldic acids as complexing groups.<br/>           Influence of the structure of the<br/>           coordinating ligands on the complexing<br/>           properties"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 113:41839<br/>           XP002223891<br/>           RN 128233-30-7<br/>           &amp; REACTIVE POLYMERS (1990), 12(1), 31-43 ,</p> <p style="text-align: center;">-----<br/>-/-</p> | 13                            |



| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |  |                               |
|---|--|-------------------------------|
| Catégorie                                       | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
| X   | <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           SAGI, MATAICHI ET AL: "Studies on<br/>           as-triazine derivatives. XIV. Synthesis<br/>           and reverse electron-demand Diels-Alder<br/>           reaction of ethyl 5,8-dichloro-1,2,4-<br/>           benzotriazine-3-carboxylate"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 113:6290<br/>           XP002223892<br/>           RN 127525-85-3<br/>           &amp; HETEROCYCLES (1989), 29(12), 2253-6 ,</p> | 13                            |
| X   | <p>---<br/>           DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           ITOH, SHINOBU ET AL: "Syntheses of<br/>           pyrroloquinoline quinone derivatives:<br/>           model compounds of a novel coenzyme PQQ<br/>           (methoxatin)"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 109:128853<br/>           XP002223893<br/>           RN 116451-35-5<br/>           &amp; SYNTHESIS (1987), (12), 1067-71 ,</p>   | 13                            |
| X   | <p>---<br/>           DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           OKAMOTO, YASUSHI ET AL: "A supported<br/>           epoxidation catalyst for nucleophilic<br/>           olefins"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 109:128726<br/>           XP002223894<br/>           RN 116218-16-7<br/>           &amp; TETRAHEDRON LETTERS (1988), 29(9), 971-4<br/>           ,</p>   | 13                            |
| X   | <p>---<br/>           DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           WATKINS, BRUCE E. ET AL: "The synthesis of<br/>           haptenic derivatives of<br/>           aminoimidazoazaarene cooked-food mutagens"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 108:150139<br/>           XP002223895<br/>           RN 113638-92-9<br/>           &amp; HETEROCYCLES (1987), 26(8), 2069-72 ,</p> <p>---<br/>           -/---</p>   | 13                            |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Organisation Internationale No  
PCI/FR 02/02594

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie ° | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
| X           | <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           HOEGBERG, A. G. SVERKER ET AL: "Selective<br/>           reagents for solvent extraction of<br/>           metals-I. Quinaldic acids"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 103:115019<br/>           XP002223896<br/>           RNs 97946-61-7, 97946-57-1<br/>           &amp; POLYHEDRON (1985), 4(6), 971-7 ,</p>   | 13                            |
| X           | <p style="text-align: center;">---</p> <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           WRIGHT, R. GORDON M.: "A simple one-pot<br/>           conversion of alkyl<br/>           4-oxo-1,4-dihydroquinoline-2- carboxylates<br/>           to 4-aminoquinoline-2-carboxylates using<br/>           reactive isocyanates"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 103:104824<br/>           XP002223897<br/>           RNs 97909-56-3, 97909-70-1<br/>           abrégé<br/>           &amp; SYNTHESIS (1984), (12), 1058-61 ,</p> | 13                            |
| X           | <p style="text-align: center;">---</p> <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           KENDE, ANDREW S. ET AL: "The regiospecific<br/>           total synthesis of lavendamycin methyl<br/>           ester"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 100:209482<br/>           XP002223898<br/>           RNs 90181-00-3, 90181-01-4<br/>           &amp; TETRAHEDRON LETTERS (1984), 25(9), 923-6<br/>           ,</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>                           | 13                            |

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| X         | <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> NEUENHAUS, W. ET AL: "Bacterial<br/> components. Part IX. 8-Hydroxy-4-<br/> methoxymonothioquinaldic acid - a further<br/> thioacid from Pseudomonas"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 94:135641<br/> XP002223899<br/> RN 76995-85-2<br/> &amp; ZEITSCHRIFT FUER NATURFORSCHUNG, TEIL B:<br/> ANORGANISCHE CHEMIE, ORGANISCHE CHEMIE<br/> (1980), 35B(12), 1569-71 ,</p> | 13                            |
| X         | <p>---<br/> DATABASE CA 'en ligne!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> ISSA, R. M. ET AL: "Spectrophotometric<br/> studies of some hydroxy quinoline<br/> derivatives"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 93:203818<br/> XP002223900<br/> RN 75371-93-6<br/> &amp; EGYPTIAN JOURNAL OF CHEMISTRY (1980),<br/> VOLUME DATE 1977, 20(5), 441-51 ,</p>  | 13                            |
| X         | <p>---<br/> DATABASE CA 'en ligne!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> KRASAVIN, I. A. ET AL: "Syntheses in<br/> quinolines. III. Derivatives of 8-<br/> hydroxyquinaldinealdehyde"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 88:190566<br/> XP002223901<br/> RNs 66556-22-7, 66556-23-8<br/> &amp; KHIM. GETEROTSIKL. SOEDIN. (1978), (2),<br/> 235-9 ,</p>  | 13                            |
| X         | <p>---<br/> DATABASE CA 'en ligne!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> HUMBEL, R. ET AL: "Thin-layer<br/> chromatography of kynurenine metabolites"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 79:102184<br/> XP002223902<br/> RN 5934-38-3<br/> &amp; J. CHROMATOGR. (1973), 79, 347-8 ,</p> <p>---<br/> -/--</p>   | 13                            |

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| X         | <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> NAGARAJAN, K. ET AL: "Formation of<br/> phenanthridine derivatives from the<br/> adducts of 2-aminobiphenyl with acetylene<br/> dicarboxylic esters"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 79:31825<br/> XP002223903<br/> RN 42509-23-9<br/> &amp; INDIAN J. CHEM. (1973), 11(2), 112-14 ,</p>                          | 13                            |
| X         | <p>---<br/> DATABASE CA 'en ligne!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> MURAMATSU, ICHIRO ET AL: "Quinoline<br/> derivatives as degradation products from<br/> antibiotic thiopeptin B"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 77:152552<br/> XP002223904<br/> RN 39241-65-1<br/> &amp; J. ANTIBIOT. (1972), 25(9), 537-8 ,</p> <p>cité dans la demande</p>                             | 13                            |
| X         | <p>---<br/> DATABASE CA 'en ligne!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> MARKOVAC, A. ET AL: "Antimalarials. 1.<br/> 2-Quinolinemethanols"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 77:43063<br/> XP002223905<br/> cité dans la demande<br/> RNs 38501-04-1, 38501-07-4<br/> &amp; J. MED. CHEM. (1972), 15(5), 490-3 ,</p>  | 12,13                         |
| X         | <p>---<br/> DATABASE CA 'en ligne!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> BOJARSKA-DAHLIG, HALINA ET AL:<br/> "Erythromycin derivatives. III.<br/> Erythromycin A esters of<br/> quinolinemonocarboxylic acids"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 75:118528<br/> XP002223906<br/> RNs 34171-49-8, 34171-50-1<br/> &amp; ROCZ. CHEM. (1971), 45(6), 1081-4 ,</p> <p>---<br/> -/--</p> | 13                            |

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| X         | <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           KISHINCHANDANI, S. L. ET AL:<br/>           "8-Hydroxyquinoline derivatives. I.<br/>           Synthesis through acrylic and oxaloacid<br/>           esters"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 73:45306<br/>           XP002223907<br/>           RNs 27333-45-5, 27333-46-6<br/>           &amp; INDIAN J. PHARM. (1970), 32(2), 29-30 ,</p>  | 13                            |
| X         | <p>-----<br/>           DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           COMOY, ETIENNE: "Tryptophan metabolites<br/>           and carcinogenesis"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 72:119388<br/>           XP002223908<br/>           RN 27215-64-1<br/>           &amp; PROD. PROBL. PHARM. (1969), 24(11),<br/>           645-51 ,</p>  | 13                            |
| X         | <p>-----<br/>           DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           REIO, L.: "Third supplement for the paper<br/>           chromatographic separation and<br/>           identification of phenol derivatives and<br/>           related compounds of biochemical interest<br/>           using a "reference system"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 72:96442<br/>           XP002223909<br/>           RN 28027-15-8<br/>           &amp; J. CHROMATOGR. (1970), 47(1), 60-85 ,</p> | 13                            |
| X         | <p>-----<br/>           DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           TONG, Y. C.: "Chlorination of quinoline"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 72:90228<br/>           XP002223910<br/>           RNs 25771-80-6, 25771-81-7<br/>           &amp; J. HETEROCYCL. CHEM. (1970), 7(1), 171-5<br/>           ,</p> <p>-----<br/>           -/---</p>  | 13                            |

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |  |                               |
|---|--|-------------------------------|
| Catégorie                                       | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
| X   | <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           EBATA, MITSUO ET AL: "Siomycin. II.<br/>           Composition and degradation products of<br/>           siomycin A"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 72:55868<br/>           XP002223911<br/>           RNs 25515-95-1, 25515-96-2<br/>           &amp; J. ANTIBIOT. (1969), 22(9), 423-33 ,</p>   | 13                            |
| X   | <p>---<br/>           DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           BODANSZKY, MIKLOS ET AL: "Lactone bond in<br/>           thioistrepton. Thioistreptonic acid, a<br/>           degradation product of the antibiotic"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 71:70529<br/>           XP002223913<br/>           RNs 23428-95-7, 23460-72-2<br/>           &amp; J. AMER. CHEM. SOC. (1969), 91(17),<br/>           4934-6 ,</p>                             | 13                            |
| X   | <p>---<br/>           DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           SCHAEFER, WERNER ET AL: "Mass spectra of<br/>           heterocyclic carboxylic acid amides. I.<br/>           Pyridine- and quinolinecarboxylic acid<br/>           anilides"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 70:67414<br/>           XP002223914<br/>           RNs 22765-62-4, 22765-65-7<br/>           &amp; TETRAHEDRON (1969), 25(2), 315-27 ,</p>                            | 13                            |
| X   | <p>---<br/>           DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           BURTON, D. E. ET AL:<br/>           "Halo-o-phenylenediamines and derived<br/>           heterocycles. I. Reductive fission of<br/>           benzotriazoles to o-phenylenediamines"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 69:2607<br/>           XP002223915<br/>           RN 18225-87-1<br/>           &amp; J. CHEM. SOC. C (1968), (10), 1268-73 ,</p> <p>---<br/>           -/--</p> | 13                            |

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie ° | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
| X           | <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> BORDIN, FRANCO ET AL: "5-Nitroxanthurenic<br/> acid and other nitroquinoline derivatives"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 68:104947<br/> XP002223916<br/> RNs 18004-91-6, 18004-92-7, 18004-95-0<br/> &amp; ANN. CHIM. (ROME) (1967), 57(4), 347-57<br/> ,</p>  | 13                            |
| X           | <p>-----<br/> DATABASE CA 'en ligne!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> WALD, DAVID K. ET AL:<br/> "Trichloroacetoacetates. I. Synthesis and<br/> reactions of ethyl<br/> and .beta., .beta., .beta., -trifluoroethyl<br/> trichloroacetoacetates"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 65:99248<br/> XP002192868<br/> RN 10174-71-7<br/> &amp; J. ORG. CHEM. (1966), 31(10), 3369-74 ,</p> | 13                            |
| X           | <p>-----<br/> DATABASE CA 'en ligne!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> OAKES, V. ET AL: "Polyazanaphthalenes.<br/> VII. Some derivatives of quinazoline and<br/> 1,3,5-triazanaphthalene"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 58:3286<br/> XP002223917<br/> RNs 91367-92-9, 91769-37-8<br/> &amp; J. CHEM. SOC. (1962) 4678-85,</p>   | 13                            |
| X           | <p>-----<br/> DATABASE CA 'en ligne!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> VAIDYA, MADHUKAR G. ET AL: "Derivatives of<br/> 8-hydroxy-2-quinolineacrylic acid. II"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 57:32693<br/> XP002223918<br/> RN 91058-72-9<br/> &amp; J. MED. PHARM. CHEM. (1962), 5, 389-97,<br/> -----<br/> -/--</p>  | 13                            |

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| X         | <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> KRASAVIN, I. A. ET AL:<br/> "8-Hydroxyquinaldonitrile and<br/> 8-hydroxyquinaldamide-the nitrile and<br/> amide of 8-hydroxyquinoline-2-carboxylic<br/> acid)"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 65:38428<br/> XP002223919<br/> RN 6759-79-1<br/> &amp; METODY POLUCHENIYA KHIM. REAKTIVOV I<br/> PREPARATOV (1965), NO. 13, 94-8,</p> | 13                            |
| X         | <p>-----<br/> DATABASE CA 'en ligne!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> KRASAVIN, I. A. ET AL: "Synthesis of<br/> 5,7-dimethyl-8-hydroxy-2-quinolinecarboxal<br/> dehyde"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 65:29381<br/> XP002223920<br/> RN 6563-24-2<br/> &amp; METODY POLUCHENIYA KHIM. REAKTIVOV I<br/> PREPARATOV (1965), NO. 13, 34-7,</p>   | 13                            |
| X         | <p>-----<br/> DATABASE CA 'en ligne!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> BROWN, KEITH S., JR.: "New L-.alpha.-amino<br/> acid from Lepidoptera"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 63:88777<br/> XP002223921<br/> RN 4008-46-2<br/> &amp; J. AM. CHEM. SOC. (1965), 87(18), 4202-3<br/> ,</p>   | 13                            |
| X         | <p>-----<br/> DATABASE CA 'en ligne!<br/> CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/> OHIO, US;<br/> CASNATI, GIUSEPPE ET AL: "Aspergillus<br/> glaucus group XVII. Echinuline. 11"<br/> retrieved from STN<br/> Database accession no. 58:20959<br/> XP002223922<br/> RN 96074-80-5<br/> &amp; GAZZ. CHIM. ITAL. (1962), 92, 105-28,</p> <p>-----<br/> -/--</p>   | 13                            |



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/FR 02/02594

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |   |                               |
|---|---|-------------------------------|
| Catégorie                                       | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
| X   | <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           ANTONELLO, CIPRIANO: "Quinaldinequinones<br/>           and.alpha.-amino-.beta.(5,8-dihydroxy-<br/>           2quinolyl)propionic acid"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 56:45964<br/>           XP002223923<br/>           RN 64260-14-6<br/>           &amp; GAZZ. CHIM. ITAL. (1961), 91, 926-32,</p>                          | 13                            |
| X   | <p style="text-align: center;">---</p> <p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 57, no. 5,<br/>           3 septembre 1962 (1962-09-03)<br/>           Columbus, Ohio, US;<br/>           abstract no. 5892b,<br/>           DREY C.N.C ET AL.:<br/>           XP002224036<br/>           abrégé et composé (II)<br/>           &amp; JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL<br/>           SOCIETY,<br/>           vol. 83, 1961, pages 3906-3908,<br/>           DC US</p>                                       | 13                            |
| X   | <p style="text-align: center;">---</p> <p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 52, no. 11,<br/>           10 juin 1958 (1958-06-10)<br/>           Columbus, Ohio, US;<br/>           abstract no. 9123f,<br/>           MATHES W. ET AL.:<br/>           XP002224037<br/>           abrégé; 8-MeO - et 8-Cl-dérivés<br/>           &amp; CHEMISCHE BERICHTE,<br/>           vol. 90, 1957, pages 758-761,<br/>           VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM., DE<br/>           ISSN: 0009-2940</p>              | 13                            |
| X   | <p style="text-align: center;">---</p> <p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 52, no. 9,<br/>           10 mai 1958 (1958-05-10)<br/>           Columbus, Ohio, US;<br/>           abstract no. 7317e,<br/>           MUNAVALLI S.N. ET AL.:<br/>           XP002224038<br/>           abrégé; 8-Br- et 8-Cl-dérivés<br/>           &amp; JOURNAL OF THE KARNATAK UNIVERSITY,<br/>           vol. 1, 1956, pages 23-28,</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p> | 13                            |

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |   |                               |
|---|---|-------------------------------|
| Catégorie                                       | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
| X   | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 51, no. 19,<br>10 octobre 1957 (1957-10-10)<br>Columbus, Ohio, US;<br>abstract no. 15004i,<br>HOEKENGA M.T. :<br>XP002224039<br>RN 118898-14-9<br>& AM. J. TROP. MED. HYG.,<br>vol. 4, 1955, pages 221-223,<br>---   | 13                            |
| X   | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 51, no. 12,<br>25 juin 1957 (1957-06-25)<br>Columbus, Ohio, US;<br>abstract no. 8752g,<br>IRVING H. ET AL.:<br>XP002224040<br>composé (III)<br>& JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY,<br>1957, pages 285-290,<br>CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH., GB<br>ISSN: 1470-4358<br>--- | 13                            |
| X   | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 51, no. 6,<br>25 mars 1957 (1957-03-25)<br>Columbus, Ohio, US;<br>abstract no. 4374d,<br>BÜCHI J. ET AL.:<br>XP002224041<br>RNs 14510-06-6, 88238-73-7<br>& HELVETICA CHIMICA ACTA,<br>vol. 39, 1956, pages 1676-1683,<br>BASEL CH<br>---                                | 13                            |
| X   | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 42, no. 16,<br>20 août 1948 (1948-08-20)<br>Columbus, Ohio, US;<br>abstract no. 5913d,<br>STECK E.A. ET AL.:<br>XP002224042<br>RNs 320-69-4, 344-77-4<br>& JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL<br>SOCIETY,<br>vol. 70, 1948, pages 1012-1015,<br>DC US<br>---<br>-/--       | 13                            |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR 02/02594

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| Y         | <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           MANGONI, ALFONSO: "Kynurenine shunt and<br/>           depression"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 81:75993<br/>           XP002192876<br/>           abrégé<br/>           &amp; ADVAN. BIOCHEM. PSYCHOPHARMACOL. (1974),<br/>           11, 293-8,</p>   | 1-47                          |
| Y         | <p>-----</p> <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           KOCHEN, W.: "Investigation of tryptophan<br/>           metabolism in pyridoxine-dependent<br/>           convulsions"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 74:138280<br/>           XP002192877<br/>           abrégé<br/>           &amp; Z. KLIN. CHEM. KLIN. BIOCHEM. (1971),<br/>           9(2), 155-63,</p> | 1-47                          |
| Y         | <p>-----</p> <p>DATABASE CA 'en ligne!<br/>           CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>           OHIO, US;<br/>           HOLLISTER, LEO E. ET AL: "Antipyridoxine<br/>           effect of D-penicillamine in schizophrenic<br/>           men"<br/>           retrieved from STN<br/>           Database accession no. 66:9924<br/>           XP002192878<br/>           abrégé<br/>           &amp; AM. J. CLIN. NUTR. (1966), 19(5),<br/>           307-12,</p>             | 1-47                          |
| Y         | <p>-----</p> <p>FR 2 791 263 A (MALINA HALINA ZOFIA)<br/>           29 septembre 2000 (2000-09-29)<br/>           abrégé</p> <p>-----</p>   | 1-47                          |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 02/02594

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche |   | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s)   | Date de<br>publication   |
|---|---|------------------------|---|--|
| WO 0208224                                      | A | 31-01-2002             | AU 8974901 A<br>WO 0208224 A1   | 05-02-2002<br>31-01-2002   |
| WO 0013681                                      | A | 16-03-2000             | AU 5640199 A<br>EP 1107760 A2<br>WO 0013681 A2  | 27-03-2000<br>20-06-2001<br>16-03-2000   |
| WO 9902528                                      | A | 21-01-1999             | AU 8362498 A<br>EP 1000060 A1<br>JP 2001509509 T<br>WO 9902528 A1<br>ZA 9805998 A   | 08-02-1999<br>17-05-2000<br>24-07-2001<br>21-01-1999<br>13-01-1999   |
| WO 9728174                                      | A | 07-08-1997             | AU 1444697 A<br>WO 9728174 A1<br>EP 0886639 A1<br>US 6187754 B1   | 22-08-1997<br>07-08-1997<br>30-12-1998<br>13-02-2001   |
| WO 9417042                                      | A | 04-08-1994             | US 5493027 A<br>AU 6120994 A<br>WO 9417042 A1   | 20-02-1996<br>15-08-1994<br>04-08-1994   |
| WO 9211245                                      | A | 09-07-1992             | AU 9049391 A<br>IE 914452 A1<br>MX 9102701 A1<br>PT 99899 A<br>WO 9211245 A1<br>ZA 9110018 A  | 22-07-1992<br>01-07-1992<br>01-06-1992<br>29-01-1993<br>09-07-1992<br>21-06-1993   |
| EP 0838453                                      | A | 29-04-1998             | JP 9071566 A<br>AU 6242296 A<br>EP 0838453 A1<br>US 6329402 B1<br>US 2002032202 A1<br>US 2002103234 A1<br>US 5977108 A<br>WO 9702244 A1   | 18-03-1997<br>05-02-1997<br>29-04-1998<br>11-12-2001<br>14-03-2002<br>01-08-2002<br>02-11-1999<br>23-01-1997   |
| EP 0685478                                      | A | 06-12-1995             | AT 207486 T<br>AU 674569 B2<br>AU 6044794 A<br>DE 69428783 D1<br>DE 69428783 T2<br>EP 0685478 A1<br>JP 2936719 B2<br>KR 228643 B1<br>US 5591752 A<br>BR 1100774 A3<br>CA 2156177 A1<br>CN 1117730 A ,B<br>WO 9419345 A1 | 15-11-2001<br>02-01-1997<br>14-09-1994<br>29-11-2001<br>18-07-2002<br>06-12-1995<br>23-08-1999<br>01-11-1999<br>07-01-1997<br>06-06-2000<br>01-09-1994<br>28-02-1996<br>01-09-1994 |
| EP 0652009                                      | A | 10-05-1995             | AU 6897094 A<br>CA 2129689 A1<br>CN 1120040 A<br>CZ 9401841 A3<br>EP 0652009 A1<br>JP 7165606 A   | 16-02-1995<br>10-02-1995<br>10-04-1996<br>15-03-1995<br>10-05-1995<br>27-06-1995   |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux mesures de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 02/02594

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| EP 0652009 A                                    |                        | NO 942883 A                             | 10-02-1995             |
|   |                        | NZ 264143 A                             | 26-11-1996             |
|   |                        | ZA 9405719 A                            | 01-02-1996             |
| EP 0387821 A                                    | 19-09-1990             | AT 110365 T                             | 15-09-1994             |
|   |                        | CA 2011086 A1                           | 17-09-1990             |
|   |                        | DE 59006868 D1                          | 29-09-1994             |
|   |                        | DK 387821 T3                            | 19-09-1994             |
|   |                        | EP 0387821 A2                           | 19-09-1990             |
|   |                        | JP 2279672 A                            | 15-11-1990             |
|   |                        | US 5102892 A                            | 07-04-1992             |
| EP 0173516 A                                    | 05-03-1986             | JP 1741466 C                            | 15-03-1993             |
|   |                        | JP 4030955 B                            | 25-05-1992             |
|   |                        | JP 61050977 A                           | 13-03-1986             |
|   |                        | JP 1757194 C                            | 23-04-1993             |
|   |                        | JP 4025955 B                            | 06-05-1992             |
|   |                        | JP 61143371 A                           | 01-07-1986             |
|   |                        | JP 1619196 C                            | 30-09-1991             |
|   |                        | JP 2047989 B                            | 23-10-1990             |
|   |                        | JP 61126061 A                           | 13-06-1986             |
|   |                        | AT 97897 T                              | 15-12-1993             |
|   |                        | AT 123019 T                             | 15-06-1995             |
|   |                        | AU 579398 B2                            | 24-11-1988             |
|   |                        | AU 4646285 A                            | 27-03-1986             |
|   |                        | CA 1261835 A1                           | 26-09-1989             |
|   |                        | DE 3587671 D1                           | 13-01-1994             |
|   |                        | DE 3587671 T2                           | 21-04-1994             |
|   |                        | DE 3588025 D1                           | 29-06-1995             |
|   |                        | DE 3588025 T2                           | 19-10-1995             |
|   |                        | DK 375385 A                             | 21-02-1986             |
|   |                        | EP 0173516 A2                           | 05-03-1986             |
|   |                        | EP 0463638 A1                           | 02-01-1992             |
|   |                        | ES 8609217 A1                           | 16-12-1986             |
|   |                        | ES 8800211 A1                           | 01-01-1988             |
|   |                        | ES 8704476 A1                           | 16-06-1987             |
|   |                        | ES 8704455 A1                           | 16-06-1987             |
|   |                        | FI 853178 A ,B,                         | 21-02-1986             |
|   |                        | GR 852014 A1                            | 23-12-1985             |
|   |                        | HU 38630 A2                             | 30-06-1986             |
|   |                        | IE 64552 B1                             | 23-08-1995             |
|   |                        | IE 74959 B1                             | 13-08-1997             |
|   |                        | KR 9206237 B1                           | 01-08-1992             |
|   |                        | NO 853261 A ,B,                         | 21-02-1986             |
|   |                        | PT 80986 A ,B                           | 01-09-1985             |
|   |                        | SI 8511321 A8                           | 30-04-1996             |
|   |                        | SI 8711447 A8                           | 31-08-1996             |
|   |                        | US 4847275 A                            | 11-07-1989             |
|   |                        | US 5459134 A                            | 17-10-1995             |
|   |                        | US 4939141 A                            | 03-07-1990             |
|   |                        | US 4780469 A                            | 25-10-1988             |
|   |                        | US 5446058 A                            | 29-08-1995             |
|   |                        | YU 132185 A1                            | 29-02-1988             |
|   |                        | YU 144687 A1                            | 29-02-1988             |
|   |                        | YU 144787 A1                            | 29-02-1988             |
|   |                        | YU 144887 A1                            | 29-02-1988             |
|   |                        | ZA 8506009 A                            | 30-04-1986             |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 02/02594

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche |   | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s)   | Date de<br>publication   |
|---|---|------------------------|---|--|
| EP 0085182                                      | A | 10-08-1983             | DE 3202736 A1<br>DE 3270816 D1<br>EP 0085182 A2   | 04-08-1983<br>28-05-1986<br>10-08-1983   |
| FR 2311545                                      | A | 17-12-1976             | GB 1487535 A<br>DE 2621827 A1<br>FR 2311545 A1<br>JP 51143698 A   | 05-10-1977<br>02-12-1976<br>17-12-1976<br>10-12-1976   |
| FR 2247241                                      | A | 09-05-1975             | GB 1383088 A<br>AT 328449 B<br>AT 570873 A<br>AU 473752 B<br>AU 5709973 A<br>BE 801246 A1<br>CA 1012146 A1<br>CH 592081 A5<br>CS 193474 B2<br>DE 2332731 A1<br>ES 416495 A1<br>FR 2247241 A1<br>HU 168474 B<br>IE 37795 B1<br>IL 42513 A<br>JP 49062486 A<br>LU 67918 A1<br>NL 7309226 A<br>NO 137899 B<br>PH 9997 A<br>SE 405477 B<br>US 3932416 A<br>US 4034075 A<br>ZA 7304041 A | 05-02-1975<br>25-03-1976<br>15-06-1975<br>01-07-1976<br>19-12-1974<br>21-12-1973<br>14-06-1977<br>14-10-1977<br>31-10-1979<br>07-03-1974<br>01-06-1976<br>09-05-1975<br>28-05-1976<br>12-10-1977<br>31-12-1976<br>17-06-1974<br>05-09-1973<br>07-01-1974<br>06-02-1978<br>13-07-1976<br>11-12-1978<br>13-01-1976<br>05-07-1977<br>29-05-1974 |
| FR 2194702                                      | A | 01-03-1974             | GB 1430368 A<br>AU 5867773 A<br>BE 802997 A1<br>CA 1014561 A1<br>DE 2339240 A1<br>FR 2194702 A1<br>IE 37937 B1<br>JP 1077566 C<br>JP 49131904 A<br>JP 56021055 B<br>NL 7310760 A<br>SU 629857 A3<br>US 3941793 A<br>ZA 7305009 A<br>ZM 12173 A1   | 31-03-1976<br>30-01-1975<br>30-01-1974<br>26-07-1977<br>14-02-1974<br>01-03-1974<br>23-11-1977<br>25-12-1981<br>18-12-1974<br>16-05-1981<br>06-02-1974<br>25-10-1978<br>02-03-1976<br>26-06-1974<br>21-03-1974   |
| FR 2100798                                      | A | 24-03-1972             | DE 2130408 A1<br>FR 2100798 A5<br>GB 1334705 A  | 23-12-1971<br>24-03-1972<br>24-10-1973   |
| JP 2000128866                                   | A | 09-05-2000             | AUCUN   |  |
| JP 11335354                                     | A | 07-12-1999             | AUCUN   |  |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux mesures de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 02/02594

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche |   | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|---|------------------------|---|------------------------|
| JP 3068947                                      | A | 25-03-1991             | AUCUN                                   |                        |
| JP 62010138                                     | A | 19-01-1987             | JP 1661542 C                            | 19-05-1992             |
|   |   |                        | JP 3026700 B                            | 11-04-1991             |
| JP 50089378                                     | A | 17-07-1975             | AUCUN                                   |                        |
| US 3682927                                      | A | 08-08-1972             | AUCUN                                   |                        |
| FR 2791263                                      | A | 29-09-2000             | FR 2791263 A1                           | 29-09-2000             |
|   |   |                        | EP 1165600 A1                           | 02-01-2002             |
|   |   |                        | WO 0058344 A1                           | 05-10-2000             |